FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

N° Année 1904

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le 22 Juillet 1904

Par M. Paul CHAZARAIN-WETZEL

Né à Bordeaux, le 29 juillet 1877.

RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES

SUR LES

ASSOCIÉS DU BACILLE DE KOCH

DANS LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE

Président : M. HAYEM, Professeur.

Juges : M. KIRMISSON, Professeur.
M. TUFFIER, Professeur agrégé.
M. BEZANÇON, Professeur agrégé.

PARIS

LIBRAIRIE J.-B. BAILLIÈRE ET FILS

19, RUE HAUTEFEUILLE, 19

1904

A MON PÈRE

et

A MA MÈRE

A mon Président de Thèse

MONSIEUR LE PROFESSEUR HAYEM

Professeur de clinique médicale à la Faculté de Médecine de Paris
Médecin de l'hôpital Saint-Antoine
Membre de l'Académie de Médecine
Officier de la Légion d'Honneur.

INTRODUCTION

Il y a plusieurs façons d'envisager la question qui nous occupe, c'est pourquoi nous croyons devoir dire dans quelle idée nous l'avons conçue. Après une revue rapide des travaux de nos devanciers, nous avons étudié séparément les associés les plus fréquents du bacille de Koch que, pour la commodité de la description, nous avons rangés par ordre alphabétique.

Pour chacun d'eux nous avons fait une sorte de monographie et nous avons recherché leur action *locale* sur l'appareil respiratoire et leur action *générale* sur l'organisme.

Dans tout le courant de cette étude, nous nous sommes attaché à montrer l'influence du *transformisme* en bactériologie.

Nous exposons ensuite les travaux personnels que nous avons faits au laboratoire de M. le Professeur Hayem et la technique que nous avons suivie.

Enfin nous avons essayé de démêler le rôle du bacille de Koch et celui de ses associés. Nous avons fait tous nos efforts pour être juste envers tout le monde et pour n'oublier personne. Mais, dans une étude aussi longue, il y a forcément des lacunes et des oublis. On voudra bien nous les pardonner.

Avant de commencer ce travail, nous tenons à expri-

mer toute notre reconnaissance à M. le professeur Hayem qui, en nous ouvrant son laboratoire, où nous avons travaillé près d'un an, nous a permis de mener à bien notre tâche. Qu'il reçoive ici le témoignage de notre gratitude.

M. Georges Rosenthal s'est tout particulièrement intéressé à nous et ne nous a pas ménagé son appui en maintes circonstances. Ce nous est un devoir et un plaisir de le remercier de ce qu'il a fait pour nous.

Nous n'aurons garde d'oublier M. Thiercelin, qui a bien voulu nous donner quelques conseils dont nous avions grand besoin.

Notre ami, M. Charles Lattraye, attaché au laboratoire de la préfecture de la Seine, qui fut notre initiateur en bactériologie, connaît depuis longtemps les sentiments que nous professons à son égard.

M. Lucien Daviot, notre collaborateur et ami, a apporté tous ses soins et tout son talent à la reproduction de nos préparations microscopiques. Mais sa modestie se froisserait de nos remerciements. Mlle Anatolia Habich nous a fait l'amitié de nous traduire quelques travaux allemands, et notre camarade, M. Boisenfray, nous a été d'un grand secours pour le classement de nos documents.

Enfin nous savons trop ce que nous devons à nos Maîtres dans les hôpitaux pour oublier aujourd'hui

M. le Professeur Terrier,

M. le Docteur Armand Siredey,

M. le Professeur agrégé Gosset,

M. le Professeur Fournier,

M. le Professeur Gaucher.

RECHERCHES BACTÉRIOLOGIQUES

SUR LES

ASSOCIÉS DU BACILLE DE KOCH

DANS LA

TUBERCULOSE PULMONAIRE

I. — ÉTAT DE LA QUESTION

Classiquement, au point de vue des actions qu'ils exercent sur l'organisme, on a distingué les microbes en *saprophytes*, qui vivent sur l'organisme sans lui nuire, et en *pathogènes*, susceptibles d'engendrer des affections. Ces derniers ont été divisés en *spécifiques* et *non spécifiques*.

Les *spécifiques* viennent le plus souvent du dehors, engendrent une affection unique, toujours la même, reconnaissant toujours le même agent. Il y a un rapport constant entre la cause et l'effet; la thérapeutique peut être spéciale. De ce nombre sont : les bacilles du charbon et de la morve, le bacille d'Eberth, qui produira la typhoïde, le bacille de Loeffler qui produira la diphtérie, le bacille de la tuberculose de Koch, le bacille de la lèpre d'Hansen, le bacille de la peste de Yersin et Kitasato, le bacille du chancre mou de Ducrey, le vibrion septique et le spirille du choléra, le bacille du téta-

nos. On peut y ajouter celui de la fièvre jaune, et l'agent encore inconnu de la syphilis.

Les *non spécifiques*, eux, sont des microbes à tout faire ; leur nombre est beaucoup plus considérable ; ils provoquent des affections locales et des infections généralisées. Ce seront : le pneumocoque, le staphylocoque, le streptocoque, le tétragène, le pyocyanique, etc.

Nous devons reconnaître aujourd'hui que cette classification, commode pour la description, est purement artificielle. La division en *pathogènes* et *saprophytes* est purement illusoire, tel saprophyte inoffensif pouvant devenir terriblement pathogène, et tel pathogène vivre à l'état saprophytique, sans témoigner aucune espèce de virulence ; tous deux, suivant l'influence du moment et le terrain sur lequels ils évoluent.

La subdivision en *non spécifiques* et *spécifiques* est de même, pour quelques-uns de ces derniers, fortement battue en brèche. Très souvent un microbe dit spécifique d'une maladie n'est pas seul à produire cette maladie.

D'ailleurs une maladie est-elle toujours identique à elle-même? Au début de la bactériologie, on crut qu'il y avait un microbe pour chaque maladie. On revient de cette opinion simpliste pour la plupart des manifestations morbides. Pourquoi la tuberculose ferait-elle exception ?

L'étude des associés est donc au moins aussi importante que celle du bacille de Koch.

Dans le tube digestif, les voies respiratoires et génito-urinaires, on rencontre d'abondants germes infectieux : coli, streptocoque, staphylocoque, etc. Pizzini a trouvé des bacilles tuberculeux dans des ganglions lymphatiques de personnes indemnes de toute tare ; Straus, à l'ouverture des fosses nasales de gens biens portants. Nous considérons comme spécifique une réaction qui peut être commune à de nombreux

microbes : telle, la réaction de Ziehl pour le bacille de Koch. Avant d'affirmer une chose pareille, il faudrait connaître tous les microbes.

De nombreuses affections primitives préparent les voies au bacille de la tuberculose. A son tour, le bacille de Koch appelle à sa suite les microbes de la suppuration, de la septicémie. Cette diversité d'agents modifiera l'allure de symptômes considérés comme typiques. On peut expliquer ainsi la différence de modalité des fièvres des bacillaires étudiées par Landouzy et Weil (de Lyon).

Ceci nous amène à parler des associations microbiennes et des infections secondaires, ou mieux des infections par association microbienne. Auparavant il faut s'entendre sur les mots, comme l'a bien précisé Spillmann au Congrès de Madrid de 1898.

« Il n'existe pas d'entente entre les auteurs au sujet des divisions que l'on pourrait introduire dans le groupe des infections par associations microbiennes. Les uns ont employé indistinctement les mots d'*infection secondaire* ou *d'infection mixte ;* les autres ont désigné sous le nom d'infections mixtes les cas où deux maladies se succèdent chez le même individu ; d'autres encore réservent cette dénomination pour les cas où la première maladie provoque réellement la seconde, ou pour ceux dans lesquels deux microorganismes, qui isolément ne seraient pas pathogènes, donnent lieu ensemble à un type morbide bien caractérisé.

« En France, l'usage semble prévaloir d'employer le terme d'*infection mixte* quand deux infections débutent et évoluent simultanément, on dit qu'il y a *infection secondaire* quand une infection nouvelle, habituellement provoquée par un élément microbien vulgaire, ajoute ses effets à ceux d'une maladie antérieure. »

1. — LES ASSOCIATIONS EN GÉNÉRAL

Le développement d'une maladie infectieuse dépend de deux conditions : la virulence du microbe et la réceptivité du terrain. Rarement la première de ces conditions suffit. Il peut arriver qu'un microbe très virulent s'installe dans un organisme qui n'était pas débilité déjà, préparé à le recevoir : c'est le cas notamment pour la syphilis. Mais, outre que ceci n'est pas absolument vrai, puisqu'il y a des syphilis extraordinairement bénignes et d'autres au contraire très graves, nous sommes en droit de dire que nous avons tout simplement affaire ici à un microbe dont la virulence est exaltée. Les microbes réellement spécifiques seront donc tout simplement des agents à virulence exaltée.

Au contraire, un bacille d'une spécificité médiocre aura besoin d'être appuyé et secouru. C'est le cas de la plupart des agents des infections secondaires qui, doués d'une faible spécificité, auront besoin d'être soutenus par le mal qui a précédé. Ces agents d'infection sont souvent, en effet, très peu virulents. Ils doivent, pour se développer, trouver des terrains favorables à leur nutrition, des organismes affaiblis dont les défenses ne peuvent soutenir la lutte, dont les réserves ont été entamées ou anéanties. Ce n'est pas un paradoxe de dire « qu'à un homme réellement bien portant il est difficile d'être malade ».

Ainsi agissent les causes débilitantes, telles que l'alcoolisme; ainsi agissent les maladies infectieuses primitives auxquelles font suite des maladies, infectieuses également, mais dues à un microbe distinct.

Comment l'inspection primitive prépare-t-elle la voie aux infections secondaires ?

L'infection primitive ne fait pas qu'ouvrir une porte d'en-

trée : elle modifie le chimisme de l'organisme, d'abord par ses toxines, puis par le trouble apporté dans le fonctionnement physiologique des organes.

Le professeur Bouchard a montré que l'oxygène, le sucre, les sels du sang diminuent, ainsi que la puissance phagocytaire des leucocytes. Il a étudié dans l'urine l'état des déchets de la nutrition, les modifications de l'urée, de l'acide urique, des albumines qui démontrent l'étendue du processus pathologique. Les cellules chargées de la défense sont frappées, et l'hématologie montre l'altération des globules et des leucocytes. Les toxines agissent aussi sur les éléments nerveux, par exemple sur les vaso-moteurs. Les saprophytes, en apparence inoffensifs, qui sommeillaient dans nos cavités digestives, respiratoires et génito-urinaires, sur nos muqueuses, etc., passeront par les brèches ouvertes à travers nos barrières protectrices. Les bactéries se prêtent un mutuel appui ; un premier groupe ouvre la brèche et les autres suivent : c'est là ce qu'on appelle les infections secondaires.

Or, dans l'organisme, la grande majorité des associations exaltent la virulence des associés. Sanarelli croit que le bacille d'Eberth exige, pour produire la typhoïde, la présence du bacterium coli ; Blachstein, Zumpf, Metchnikoff, que la virgule du choléra n'évolue que par la coopération de la flore intestinale. Babès a montré l'influence redoutable des pyogènes sur l'évolution du bacille de la morve, et Mosny celle du staphylocoque vis-à-vis du streptocoque. Le pneumocoque, d'après Ziegler, provoque des poussées aiguës dans la tuberculose. Bouchard, dans des expériences déjà vieilles, a atténué la suppuration cutanée en faisant l'antisepsie intestinale, ce qui prouvait que les sécrétions d'un germe favorisaient un autre germe. Monti a rendu virulent le pneumocoque à l'aide des saprophytes. Les produits solubles du B. prodigiosus ont permis à Roger d'inoculer plus facilement le charbon

symptomatique. Grasvotz a fait la même expérience avec l'aureus.

« L'antagonisme proclamé entre certaines infections, dit Widal, telles que la fièvre typhoïde et la tuberculose, ne résiste pas à l'examen des faits. Il faut se garder, d'autre part, d'exagérer l'action bienfaisante en clinique du streptocoque sur les syphilides, la tuberculose cutanée, etc. »

En général, loin de se combattre, les bactéries s'associent et ajoutent ou multiplient leurs actions toxiques.

Les infections secondaires peuvent être masquées par l'infection primitive et, réciproquement, elles peuvent modifier les symptômes de la maladie qui les a précédées.

Il ne faut donc pas attribuer au même agent les modalités diverses d'une même maladie.

Hâtons-nous de dire, par contre, que certaines infections paraissant des infections secondaires sont dues aux produits sécrétés par le microbe, cause de la maladie, même si ces produits n'étaient pas en rapport avec ceux sécrétés d'habitude par ce microbe. (Par exemple, des non pyogènes peuvent fabriquer du pus.)

Ce qui complique encore la question, comme le fait remarquer Widal, c'est que les germes introduits subissent « des modifications sans nombre qui aboutissent à la création de races distinctes, reliées les unes aux autres par des degrés insensibles. Cette question des races microbiennes, laissée un peu trop dans l'ombre, rend plus complexe encore la question des associations microbiennes. Là où nous incriminons simplement le streptocoque et le coli-bacille, il y a peut-être intervention de diverses races de l'un de ces microbes. Des lois d'association régissent en réalité les rapports que peuvent avoir entre eux la plupart des êtres vivants; l'infection mixte en est une conséquence. Les toxines d'une infection première rendent l'organisme apte à contracter une infection

seconde et prédisposent même à l'action pathogène de leurs microbes producteurs.

La virulence des associés est exaltée soit par action réciproque de leurs produits sécrétés, comme cela se passe « in vitro », soit par le passage des saprophytes qui trouvent dans l'organisme un milieu favorable à leur développement.

L'étude des associations microbiennes « in vitro » a montré des exemples d'antagonisme microbien. Pasteur, dès 1863, Joubert en 1877 avaient deviné l'importance des phénomènes de symbiose. En 1880, Pasteur montra que la bactéridie charbonneuse ne se développait pas dans le bouillon où avait proliféré le microbe du choléra des poules. Plus tard, Koch signala que le microbe de la putréfaction détruisait rapidement le vibrion cholérique; Garré, que le milieu de culture où a poussé le bacillus fluorescens putridus est impropre au développement du bacille typhique, du pneumocoque, du staphylocoque doré. Widal, Dohle, Pavlosky (pneumo-bacille et B. prodigiosus), Beco, Buchner ont constaté des faits semblables.

Bouchard, Freudenreich, Woodhead, Cartwright Wood, Blagovetchensky ont montré que le bacille pyocyanique fabriquait des produits atténuant la vitalité de la bactéridie charbonneuse. On a également de nombreux exemples de prolifération microbienne favorisée par la présence d'un autre microorganisme, telle l'influence heureuse du staphylocoque sur le développement du bacille de Pfeiffer.

D'autres fois, l'influence des associations se fait sentir, non sur la prolifération des microbes, mais sur leur virulence. Telle est, d'après Roncali, Klein, Pisenti et Bianchi-Moretti, surtout Vaillard et Rouget, l'influence de la toxine tétanique sur certains pathogènes. Dans certains cas étudiés par Nencki, le chimisme de deux ou plusieurs microbes est transformé du fait de leur coexistence. Le microbe du char-

bon symptomatique et un anaérobie en milieu sucré donnent de l'alcool amylique qu'aucun d'eux ne donnait à l'état isolé. Le streptocoque modifie l'activité chimique du Löffler dont la toxine est alors beaucoup plus active, comme l'a montré Von Schreider. Malvoz (de Liège) cite des coli-bacilles dont les propriétés zymogènes étaient supprimées par la présence dans la sécrétion du bacille virgule.

Malvoz conclut ainsi :

« Les contradictions observées entre différents expérimentateurs résultent le plus souvent des conditions différentes dans lesquelles ils se sont placés. Il faut tenir compte du moment de l'ensemencement, du milieu de la culture. C'est ainsi, par exemple, que dans le bouillon ensemencé de vibrion cholérique et de colibacille, c'est le premier qui l'emporte ; dans le lait, c'est tout le contraire, parce que le colibacille y sécrète, aux dépens de la lactose, de l'acide lactique qui contrarie fortement le bacille virgule. On n'a pas assez tenu compte, d'autre part, des différences qui peuvent résulter du mode de stérilisation (chaleur, filtration).

« Les causes de l'antagonisme ou de la symbiose sont multiples : les unes peuvent être attribuées aux changements de réaction apportés au substratum nutritif (élaboration de produits acides ou alcalins) ; les autres tiennent certainement à l'intervention de produits de sécrétion bactéricides. Quant à l'explication des phénomènes de symbiose aboutissant à un produit nouveau, il faut bien avouer que nous l'ignorons encore.

« La difficulté d'interpréter les résultats *in vitro* laisse prévoir la complexité du problème quand il s'agit de se rendre compte de ce qui se passe dans les associations microbiennes constatées dans l'organisme malade. »

Les recherches de laboratoire ont montré les *associations microbiennes*, non seulement dans les inflammations banales,

mais encore dans des maladies considérées comme spécifiques, le choléra, la dothiénentérie, la diphtérie et les affections des voies respiratoires.

L'appareil respiratoire détruit ou atténue, par l'oxygène, les sécrétions bronchiques ou son activité cellulaire, les micro-organismes de l'air qui y rentre chargé d'un grand nombre de microbes auxquels s'ajoutent ceux de la bronche, du pharynx, des fosses nasales. Que les éléments défenseurs viennent à être affaiblis par une cause antérieure et ce seront des complications sous forme de bronchites, broncho-pneumonies, pneumonies. L'appareil respiratoire sera, suivant le cas, l'aboutissant ou le point de départ. Nous arrivons ainsi à la grosse question qui fait le sujet de notre travail : l'influence des associations microbiennes dans la tuberculose pulmonaire.

2. — LES ASSOCIATIONS MICROBIENNES DANS LA TUBERCULOSE PULMONAIRE

Dès 1884, Koch avait précisé toute l'importance de la question.

« Il faut, dit-il, admettre que, parmi les bactéries que le hasard fait pénétrer dans les cavernes, quelques espèces seulement peuvent arriver à développement. Parmi celles-ci, les unes se composent simplement de saprophytes inoffensifs, comme par exemple le bacille du pus vert que j'ai fréquemment rencontré dans de vieilles excavations pulmonaires. D'autres espèces s'associent sans doute à l'œuvre de destruction accomplie par le bacille de la tuberculose. C'est ce qui semble particulièrement être le cas pour un microcoque généralement réuni en groupe de quatre disposés en tablettes, rappelant un peu les sarcines (micrococcus tetragenes) et dont Gaffky a étudié les propriétés pathogènes. Ce micro-

be paraît, dans le cas où il a été mis en évidence, avoir contribué à la destruction du tissu pulmonaire. Dans l'étude de la phtisie, il est à désirer que l'on s'occupe avec suite de ces combinaisons bactériennes; on déterminera sans doute des micro-organismes qui, sans être proprement pathogènes pour l'homme, peuvent cependant, dans des conditions favorables, comme dans les foyers ulcéreux du poumon, envahir l'organisme et exercer une influence décisive sur la marche et l'issue du processus tuberculeux. »

A ce sujet, Koch cite un cas de tuberculose miliaire aiguë où l'on trouva les capillaires du poumon et des autres organes remplis par des amas de microcoques, outre les bacilles tuberculeux très nombreux. La maladie évolua en trois semaines avec des symptômes typhiques. Watson-Cheyne relate un cas semblable.

Grancher et Hutinel sont de la même opinion : « De ce que, disent-ils, le bacille tuberculeux a pénétré dans un poumon, il ne s'ensuit pas que d'autres germes nuisibles ne puissent pas y pénétrer à leur tour. On trouve presque toujours dans le poumon des phtisiques, à côté du bacille spécifique, d'autres organismes pathogènes... Ils peuvent faire naître, pour leur compte, dans le poumon, des inflammations plus ou moins aiguës qui diffèrent assurément par leur origine, leur histogénèse, leurs caractères anatomiques et leur évolution... Dans ce cas, on se trouve en présence de processus mixtes... Quand les microbes pathogènes combinent leur action avec ces bacilles, on conçoit que la marche de la tuberculose puisse s'en trouver singulièrement modifiée; cette multiplicité des germes rend l'étude des pneumonies pérituberculeuses extrêmement difficile. »

Babès, le premier, fit des recherches méthodiques dont il exposa les résultats au congrès de 1888. Sur 93 autopsies faites à l'hôpital des enfants de Bucarest, il constata dans

65 cas l'existence d'une tuberculose des ganglions du cou, du médiastin et des grosses bronches. Dans 10 seulement de ces cas, la mort avait été provoquée par la tuberculose; dans tous les autres cas, la mort était due à des microbes étrangers associés au bacille de la tuberculose, mais auxquels seraient imputables les lésions terminales et l'issue funeste. Babès a isolé et cultivé ces microbes.

Dans les cas de mort par pleurésie, pneumonie, méningite, péritonite, le plus fréquemment associé au bacille de Koch était le *pneumocoque*, plus rarement le *pneumo-bacille de Friedländer*. Dans les cas de suppuration, c'étaient le *streptocoque pyogène*, le *staphylocoque doré* ou *blanc*, *le bacillus pyogènes fetidus*. Presque toujours ces microbes se retrouvaient aussi dans les ganglions tuberculeux qui paraissaient le point de départ de la maladie. La conclusion de Babès est que la tuberculose facilite l'invasion d'autres microbes pathogènes ; ceux-ci à leur tour favoriseraient la dissémination du bacille de Koch et contribueraient à provoquer les poussées aiguës des tuberculoses chroniques et des tuberculoses latentes.

En 1890, Cornil et Babès reviennent sur les complications bactériennes au cours de la tuberculose: « Ces complications s'observent lorsque des ulcérations tuberculeuses des muqueuses, accessibles aux microbes de l'air, deviennent gangréneuses avec tendances aux hémorragies. C'est ce qu'on voit surtout au niveau des cavernes tuberculeuses... Dans toutes les pneumonies aiguës et suraiguës, soit lobulaires, soit limitées à un ilôt autour des tubercules, dans les diverses formes de la pneumonie caséeuse, on trouve toujours une grande quantité de microcoques et de bactéries appartenant à la pneumonie. Ils sont très faciles à voir sur les coupes du poumon traitées par la méthode de Gram. »

De nouveau, au congrès de 1891, Babès communiqua le

résultat de ses recherches, mais chez les adultes. Il y a constaté, dit-il, la même tendance aux associations, mais peut-être moins commune que chez les enfants. Il a trouvé dans les bronches les *protées*, le *staphylocoque aureus*, un *streptocoque*, et le Weichselbaum; dans les cavernes des bacilles saprogènes, le *streptocoque*, le *staphylocoque aureus*. « Souvent, dit-il, les cavernes renferment aussi des microbes pyogènes spéciaux ou bien des microbes produisant des hémorragies. Dans presque tout poumon tuberculeux, il existe encore un des microbes lancéolés, le plus souvent celui de Pasteur-Fraenkel ou bien le streptococcus du pus. » Babès a fait des recherches intéressantes sur le rôle de ces différents microbes. C'est un point sur lequel nous reviendrons, ne voulant pas dès maintenant traiter la question et nous bornant à relater les travaux antérieurs.

Czaplewski attribue une part importante aux microbes associés dans la production des exacerbations fébriles. Ces accès surviennent brusquement chez des phtisiques apyrétiques, en même temps que se produit une expectoration abondante pauvre en bacilles de Koch, riche en microbes étrangers.

Il s'agit ici d'une infection mixte et trois cas se présentent : ou bien cette infection surajoutée tue le malade, ou bien ce processus non tuberculeux aboutit à la résolution, ou bien les portions de poumon préparées par l'affection intercurrente sont envahies par le processus tuberculeux.

La même année 1891, Mosny, dans sa remarquable thèse sur la broncho-pneumonie, a fait l'histologie et la bactériologie de foyers de broncho-pneumonie chez des enfants tuberculeux morts de rougeole. Ces foyers étaient éloignés des lésions tuberculeuses, ils contenaient non pas le bacille de Koch, mais le pneumocoque et le streptocoque. Mosny en conclut que, dans ces broncho-pneumonies survenant chez

des tuberculeux, ce n'est pas le bacille de Koch qui intervient, mais divers microbes pathogènes (1).

Cornet, en 1892, a fait des recherches sur les microbes qui se rencontrent le plus souvent dans les crachats concurremment avec le bacille de Koch. Il a surtout trouvé des streptocoques qu'il classe en plusieurs espèces, le staphylocoque doré et quelquefois le bacille pyocyanique. Il en conclut que le plus souvent la phtisie pulmonaire a un processus morbide complexe, les infections mixtes déterminant une septicémie chronique qui vient se greffer sur la tuberculose (2).

D'après Ziegler, les foyers tuberculeux primitifs se ramollissent et ce sont leurs produits de ramollissement qui, aspirés, forment les foyers de broncho-pneumonie secondaires de la tuberculose pulmonaire. Ces produits renferment, outre le Koch, des coccus susceptibles de provoquer des inflammations fibrineuses et suppuratives. Strümpell étudie aussi les infections secondaires au cours de la phtisie ulcéreuse. La plupart des poussées inflammatoires autour des foyers tuberculeux ramollis seraient le fait des microcoques phlogogènes des cavernes, ce serait là la principale cause de la fièvre des phtisiques. Cependant la résorption des produits solubles septiques amassés dans les cavernes joue un certain rôle.

Maragliano conclut dans le même sens. Pour lui, « l'ensemble des symptômes qui caractérisent la période ulcéreuse de la pthisie pulmonaire, la fièvre hectique, l'amaigrissement, les sueurs, dériveraient non pas de l'action du bacille et de ses toxines, mais de celle des microbes de la suppura-

(1) Evans trouve dans le poumon le bacillus fluorescens putridus, le proteus mirabilis, le proteus vulgaris et trois bactéries indéterminées prenant le Gram et ne liquéfiant pas la gélatine.

(2) Sous la direction de Koch, Cornet a examiné 20 cadavres. Il trouve le streptocoque souvent, trois fois de petits bacilles immobiles, deux fois le pyocyanique et deux fois le staphylocoque doré.

tion que l'on rencontre dans les cavernes et les expectorations. Il s'agirait d'une nouvelle maladie, une infection purulente, transformant la tuberculose en phtisie, en septicémie chronique ».

Aviragnet, la même année 1892, dans sa thèse, pense que, dans la tuberculose des enfants à forme broncho-pneumonique, l'hépatisation initiale relève non du bacille de Koch, mais d'autres microbes (streptocoques, pneumocoques, staphylocoques).

Tschistowitsch a pratiqué l'examen du pus d'une caverne tuberculeuse communiquant avec l'extérieur par une fistule cutanée. Outre le bacille de Koch, il y avait beaucoup d'autres bactéries et surtout du staphylocoque doré. Ces espèces microbiennes étaient moins nombreuses que celles qu'on observe dans les crachats. Pour l'auteur, les différences dans la marche et les symptômes de la phtisie tiennent à la symbiose des microbes qui viennent se mêler au bacille de Koch.

La thèse d'Arribat (Montpellier, 1893) est sans aucune originalité, ni observation personnelle. Ce n'est qu'une courte revue des travaux antérieurs.

Baumler, la même année, étudiant les complications broncho-pneumoniques de la phtisie, pense que ces foyers sont produits par les streptocoques et staphylocoques des sécrétions.

Marfan dit, au sujet de la phtisie pneumonique : « A l'heure actuelle, c'est dans un sens nouveau qu'on interprète la signification des phlegmasies circumcaséeuses et partant la pathogénie tout entière de la phtisie aiguë pneumonique. Il résulte des travaux de Samter, Hutinel, Mosny, Aviragnet que la phtisie aiguë pneumonique est le plus ordinairement associée à d'autres infections, qu'elle est le produit d'une infection mixte. Le bacille de la tuberculose a été trouvé associé au pneumocoque de Talamon-Fraenkel, au diplobacille de Fried-

länder, au streptocoque pyogène. Il en résulte que les inflammations circumcaséeuses qui représentent en somme les premiers stades de la phtisie aiguë pneumonique sont causées par les susdits microbes, lesquels engendrent une pneumonie lobaire, ou plus souvent une broncho-pneumonie pseudo-lobaire et que ces foyers phlegmasiques sont envahis secondairement par les bacilles de la tuberculose. De cet envahissement secondaire dépendrait la dégénérescence caséeuse. Ainsi s'expliqueraient et la forme particulière des lésions et probablement aussi l'intensité de l'infection, intensité de laquelle dépend la marche aiguë de la maladie.

Donc, la phtisie aiguë pneumonique, caractérisée par la rapidité de son évolution, est de même nature que les blocs caséeux de la phtisie chronique ; mais il semble que la forme spéciale et la rapidité du processus dépendent en partie de la préexistence d'une inflammation broncho-pulmonaire ou pneumonique ; le bacille de la tuberculose paraît envahir secondairement et en masse un bloc hépatisé, où il trouve très probablement des conditions très favorables à sa végétation. »

Ortner fait de la tuberculose pulmonaire une maladie infectieuse mixte. Ses recherches portent sur 61 cas, dont il a fait soigneusement l'histologie et la bactériologie. Il a trouvé que les broncho-pneumonies tuberculeuses ne diffèrent pas histologiquement des autres broncho-pneumonies primitives ou secondaires. L'examen bactériologique a été pratiqué par la méthode de coloration et par les cultures. Dans presque tous les cas, les parties malades du poumon contenaient, outre le bacille de la tuberculose, d'autres microorganismes pathogènes. Exceptionnellement c'était le staphylocoque jaune ou blanc. Le plus souvent, Ortner trouvait *un microcoque, assez variable dans ses caractères, pouvant offrir tous les intermédiaires entre le streptocoque*

pyogène typique d'une part, le pneumocoque typique d'autre part. Il l'appelle le *micrococcus pneumoniæ.*

C'est un point sur lequel nous aurons occasion de revenir. Le bacille de Koch manquait dans la moitié des cas. Ortner conclut ainsi : « Les broncho-pneumonies lobulaires et les broncho-pneumonies confluentes que l'on observe dans la phtisie granuleuse chronique sont de vraies pneumonies par leurs caractères histologiques. Ce sont aussi de vraies pneumonies au point de vue étiologique, car elles sont évoquées primitivement par le *micrococcus pneumoniæ* et ne sont modifiées que secondairement par le bacille de la tuberculose. Il importe donc de distinguer dans les poumons des phtisiques deux processus pathologiques : la formation de tubercules et le développement de lésions pneumoniques. Ils diffèrent au point de vue histologique, aussi bien qu'au point de vue étiologique. Les lésions pneumoniques, si fréquemment observées dans la phtisie pulmonaire, sont engendrées par le microbe de la pneumonie, les tubercules par le bacille de Koch. »

Charrin et Ducamp (1), à propos des suppurations du poumon, signalent un cas de tuberculose et abcès pulmonaire à coli et à streptocoque, deux infections secondaires compliquant l'infection primitive.

Petruschky a examiné systématiquement les crachats des phtisiques de l'Institut des maladies infectieuses de Berlin. Il a constaté, par les colorations et les cultures, la présence fréquente du streptocoque, surtout chez les fébricitants. A l'autopsie, il trouva presque constamment des streptocoques dans le tissu pulmonaire; 8 fois sur 14 cas, le streptocoque fut trouvé dans le sang et le suc des organes. La fièvre hectique serait provoquée par les coccus pyogènes et en particulier le streptocoque.

L'année suivante (1894), Petruschky a étudié 8 cas de

(1) *Revue de médecine* (mars 1893).

tuberculose pulmonaire ; l'ensemencement du sang recueilli sur le vivant demeura stérile dans 7 cas, ainsi que l'inoculation du sang aux souris. 1 cas seulement donna une culture virulente de streptocoque.

Jakowski a recueilli par piqûre au doigt le sang de phtisiques à la période d'hecticité. Sur gélose et sur gélatine, 8 fois sur 9, ce sang ensemencé a donné des colonies de staphylocoques pyogènes, blanc ou doré, ou de streptocoques seuls ou associés.

Straus, qui s'est tout particulièrement occupé de la question de la fièvre hectique, arrive à des conclusions absolument opposées. Il a examiné le sang de 13 phtisiques arrivés à la troisième période de la maladie et présentant la fièvre hectique caractéristique. Le sang a été pris directement dans la veine du pli du coude, et non par piqûre du doigt. Il était recueilli soit pendant l'exacerbation fébrile du soir, soit pendant les rémissions matinales, et ensemencé chaque fois largement sur gélose et en bouillon. Toujours les résultats ont été négatifs, les tubes sont demeurés stériles dans les 13 cas.

Pour Straus, la fièvre hectique n'est donc pas une septicémie résultant de la pénétration dans le sang des streptocoques. Cette pénétration, si elle vient à se produire, est exceptionnelle : « elle ne saurait, par conséquent, être considérée comme la vraie cause d'un phénomène aussi commun qu'est la fièvre hectique dans la phtisie... » La présence de streptocoques, staphylocoques, ou pneumocoques dans le sang dénote une infection extrêmement grave à issue fatale, or la fièvre hectique peut s'observer pendant des mois. Straus conclut que la cause principale de la fièvre hectique réside dans le pouvoir pyrétogène des produits de sécrétion et de désintégration du bacille de la tuberculose. Quant à la présence de microbes étrangers (streptocoque, pneumocoque), elle est loin d'être aussi constante qu'on l'a dit dans les cas de

broncho-pneumonie tuberculeuse. Pour Straus, ces microbes étrangers, loin d'être des instigateurs, n'interviennent que comme éléments surajoutés, venant compliquer le processus foncièrement tuberculeux.

Leyden s'élève également contre le rôle exagéré attribué aux infections secondaires dans l'interprétation des symptômes de la phtisie. La fièvre, dit-il, est particulièrement intense dans la tuberculose miliaire aiguë laquelle, dans la grande majorité des cas, est due à la seule présence du seul bacille de Koch.

Fraenkel et Troje, dans les foyers d'infiltration pneumonique aiguë des tuberculeux, n'ont pu mettre en évidence ni par la coloration, ni par les cultures, ni par l'inoculation la présence de streptocoques ou de pneumocoques.

Verneuil, au congrès de 1893, insiste sur l'importance des maladies infectieuses comme agents provocateurs de la tuberculose et, en 1895, Colonna d'Istria consacre une thèse à l'influence de la grippe sur la tuberculose. Etienne et Specker relatent un fait d'infection secondaire à symptômes spéciaux qui ne paraissent pas avoir été observés jusqu'ici. Une tuberculose pulmonaire se compliqua brusquement d'une septicémie secondaire à marche suraiguë caractérisée par des douleurs vives, une fièvre de 38 à 39°, une coloration subictérique des téguments et des muqueuses, de la tendance aux hémorragies, de la tuméfaction de la rate et une éclosion de petites tumeurs cutanées. Ce cas est relaté plus loin. L'examen bactériologique avait permis de constater, pendant la vie même du malade, la présence dans les nodules cutanés et dans le sang d'un microcoque particulier ressemblant un peu au pneumocoque, mais s'en distinguant par l'absence de capsule et par sa décoloration au Gram. Il fut trouvé, après la mort, dans le foie, la rate et les nodules dont étaient criblés le myocarde et le rein.

Spengler, en 1895, sous la direction et à l'instigation de Koch, a examiné un nombre considérable de crachats de phtisiques arrivés à diverses périodes de la maladie et présentant des formes diverses de l'infection tuberculeuse. Ses conclusions générales sont que les infections secondaires sont extrêmement fréquentes au cours de la phtisie et qu'il n'y a qu'un petit nombre de cas de cette maladie qui en soient indemnes. L'infection streptococcique est de beaucoup la plus fréquente et en même temps la plus grave, mais il ne suffit pas d'avoir constaté la présence des streptocoques pour porter un pronostic défavorable : en effet, cette infection se présente tantôt sous une forme active avec fièvre et sueurs, tantôt sous une forme passive dans laquelle la fièvre fait défaut. Lorsque, après plusieurs examens des crachats, on ne constate qu'un petit nombre de cultures de streptocoques, et que cependant la fièvre persiste, on peut à peu près sûrement affirmer que celle-ci est liée exclusivement au développement des lésions tuberculeuses. D'un autre côté, si on trouve beaucoup de streptocoques, alors que la fièvre fait défaut, il faut avoir soin de bien laver le crachat avant de l'examiner, car peut-être alors les microorganismes proviennent-ils des voies respiratoires supérieures ou de la cavité buccopharyngée.

A côté de l'infection streptococcique, mais après elle comme fréquence, il faut placer les infections par le pneumocoque de Talamon-Frænkel, par le tétragène, par le staphylocoque, ou enfin, cas très rare, par le bacille de l'influenza de Pfeiffer. De même que dans les infections à streptocoques, ces différents microorganismes peuvent se montrer actifs ou passifs, et ce n'est que par des examens successifs et fréquemment répétés qu'on arrivera à se convaincre que leur présence joue ou non un rôle dans l'évolution de la maladie.

Pour Spengler, ces recherches minutieuses ont une certaine

importance clinique et thérapeutique; c'est ainsi, et en cela il n'est que le porte-parole de Koch, que la tuberculose pulmonaire est surtout justiciable du traitement climatérique quand elle se complique d'infections secondaires, car celles-ci s'éteignent sous cette influence, tandis que la tuberculose reste souvent non modifiée. Par contre, le traitement spécifique de la phtisie est sans résultat, dangereux même quand la maladie se complique de ces infections diverses, tandis qu'il est utile lorsqu'il s'agit d'une tuberculose évoluant sans aucune complication (1).

Mangin-Bocquet (1896) a repris la thèse d'Arribat et l'a complétée d'observations personnelles. Il n'a fait que trois examens de cavernes dans lesquelles il a trouvé des diplocoques, le streptocoque, le tétragène, le pyocyanique, les staphylocoques, le coli-bacille, des levures et des champignons. Il ne donne pas de détails sur les cavernes qu'il a examinées.

Shabad a fait sur la question un travail des plus considérables. Pour lui, il n'y a infection mixte que lorsqu'on trouve les microbes associés dans les poumons. Il attache cependant une certaine importance à l'examen des crachats au point de vue du pronostic, surtout lorsqu'on y trouve le streptocoque des muqueuses. L'infection secondaire comporte une issue fatale. Elle prend une part active aux processus pneumoniques, à la fièvre hectique, à la formation des cavernes. Souvent c'est une véritable septicémie. Cependant, l'hecticité existe dans des cas où le bacille était seul en cause. La température est

(1) Spengler recommande divers procédés pour l'examen de l'expectoration, dans laquelle il est quelquefois difficile, quand elle est très abondante, de retrouver les micro-organismes; il préconise, en particulier, la digestion des crachats au moyen de pancréatine en dissolution dans la glycérine, digestion qui doit être faite à l'étuve et ne pas durer plus de 24 heures. Au bout de ce temps, l'expectoration, si fibrineuse ou muqueuse qu'elle soit, forme un sédiment dans lequel il est facile de rechercher les micro-organismes. Cette méthode a quelque peu de rapports avec l'Inoscopie de Jousset.

normale dans la phtisie stationnaire non compliquée (l'infection mixte passive de Spengler est peu probable). Le type inverse de la fièvre hectique (exacerbations matinales) s'observe dans la phtisie progressive sans complications. Quant à la courbe de l'infection streptococcique qui s'observerait dans les cas de complications par le streptocoque, elle est plutôt rare. Les recherches de Shabad portent sur 31 cas dont il a examiné méthodiquement les crachats. Cet examen a été contrôlé, chaque fois que la chose a été possible, par l'examen des cavernes.

Dans les crachats, il n'y avait le plus souvent que deux ou trois variétés de microbes, rarement cinq. Voici, d'après Shabad, le résultat de ces examens par ordre de fréquence.

Ont été trouvés :

Le streptocoque des muqueuses.....	19	fois sur	24
— streptocoque pyogène.....	12	—	13
— pneumocoque.....	10	—	10
— staphylocoque flavus.....	7	—	12
— — blanc.....	1	—	1
— pneumo-bacille de Friedländer....	4	—	4
— proteus vulgaris.....	3	—	3
— bacille de Pfeiffer.....	2	—	3
— bactérium coli.....	2	—	3
— tétragène.....	1	—	1
— bacillus fluorescens putridus.....	1	—	1
— bacille pyocyanique.....	1	—	1
— coccus albus liquefaciens.....	1	—	1

Examen des cavernes (portant sur 17 cas) :

Le bacille de Koch seul, dans un cas, deux fois associé au tétragène.

Le streptocoque.....	15 fois
— pneumocoque et pneumobacille.....	5 —
— staphylocoque.....	4 —
— coli.....	6 —
— fluorescens.....	1 fois
— pyocyanique.....	

Le B. saprogenes fetidus typhoïdus... 1 fois.

Il a de plus examiné trois fois le sang chez 7 malades; les ensemencements furent stériles, sauf une fois où il obtint du staphylocoque blanc. Mais comme dans ce cas il avait retiré le sang par piqûre au doigt, Shabad pense que c'est une impureté.

Artault de Vevey, dans un travail remarquable et très complet sur les cavernes pulmonaires (1898), considère la tuberculose pulmonaire chronique comme une infection mixte, « la forme granulique et la phtisie aiguë seules étant les formes intenses de la bacillose pure ».

L'originalité de ce travail consiste surtout dans l'étude méthodique des champignons et de la faune des cavernes que nous ne croyons pas avoir été faite auparavant. Cette étude n'était pas inutile, les champignons eux-mêmes pouvant devenir virulents, par exemple le muguet et l'oospora.

Artault de Vevey a fait 35 examens de cavernes sur 21 cadavres. En voici les résultats :

BACTÉRIES

Bacille de la tuberculose	constant.
Streptocoque	20 fois.
Staphylocoque	12 —
Pneumocoque	9 —
Bacille coli	6 —
— pyocyanique	4 —
Bacterium termo	2 —
Tétragène	3 —
Leptothrix buccalis	2 —
Bacille diphteroïdes	2 —
— subtilis	2 —
— flavus	1 —
— influenzæ Pfeiffer	1 —
— crassus sputigenus	1 —
— (proteus) vulgaris	1 —
— prodigiosus	1 —

Sarcina pulmonum.....	1 fois.
— ventriculi.....	1 —
— sputigenum.....	1 —

CHAMPIGNONS

Cryptococcus cavicola.....	1 fois.
Saccharomyces albicans.....	3 —
Oospora violacea.....	1 —
Aspergillus glaucus.....	1 —
Penicellium glaucum.....	1 —

ANIMAUX

Amœba pulmonalis.....	1 fois.
Cercomonas hominis.....	1 —
Trichomonas pulmonalis.....	1 —
Nématode (tylenchus) jeune.....	1 —

Dans ces dernières années, la question des associations dans la tuberculose n'a guère avancé.

Hansemann, à la Société de médecine berlinoise, déclare que c'est à tort qu'on a fait jouer dans les infections mixtes le rôle d'agent primitif au bacille de Koch.

Il reprend l'opinion de Virchow et de ses élèves, c'est-à-dire la possibilité d'un rapport inverse entre les microorganismes en question. Frænkel tient ces faits pour très rares.

Arloing et Nicolas montrent l'influence nocive d'une infection streptococcique antérieure sur les suites de l'inoculation tuberculeuse chez le lapin.

Duflocq et Ménétrier signalent les broncho-pneumonies d'origine streptococcique ou pneumococcique dans la tuberculose, par extension de voisinage. Spillmann observe deux cas de pleurésie purulente à pneumocoque développée chez deux tuberculeux. Lemoine, Netter ont recherché les microbes d'association dans les épanchements purulents.

Etienne considère deux types d'infection secondaire par généralisation :

1° Un type septicémique, le plus fréquent, parfois avec lésions de l'appareil cardio-vasculaire (Spillmann, Haushalter, de Langenhagen, P. Teissier, Vaquez), de l'appareil biliaire (Ménétrier, Thiroloix, Hanot et Parmentier), des méninges et des ganglions (Babès);

2° Un type pyohémique (Blocq).

L'association de la tuberculose et de la syphilis est établie cliniquement par Fournier et Landouzy; celle du Koch et de l'Eberth (Sarda, Villard, Haushalter), celle du Koch et du bacille de la lèpre d'Hansen (Danielsen, Philipson, Auché et Carrière, Rake), etc.; citons encore les travaux de Patella, Pasquale, Noïca et Follet, Zanoni, Widal, Bezançon, Kurth, d'Espine, Marignac, Griffon.

II. — ÉTUDE DES MICROORGANISMES RENCONTRÉS LE PLUS FRÉQUEMMENT

CHAPITRE PREMIER

Les Bacilles liquéfiants

Les bacilles liquéfiant la gélatine que l'on rencontre fréquemment dans les expectorations des tuberculeux forment un groupe des plus confus. Cette confusion vient, d'abord, de ce qu'on a créé sans besoin des espèces nouvelles, ensuite de ce qu'un même microorganisme est désigné par les auteurs sous des noms différents. Il y a, par exemple, le *bacterium termo* de Muller et celui de Dujardin, que d'autres appellent *bacterium termo* de Vignal.

Dans l'ancien type Dujardin, entraient le *bacillus fluorescens liquefaciens* et le *bacillus fluorescens putridus* ainsi que les espèces décrites par Hauser sous les noms de *proteus vulgaris* et de *proteus mirabilis*. Vignal, étudiant les bactéries de la bouche, distingue jusqu'à 24 espèces différentes dont il ne reste plus aujourd'hui que les bacilles *b*, *f*, *g*, *j*. Sternberg leur a donné des noms nouveaux, besoin qui se faisait vivement sentir, appelant le bacille *g bacillus buccalis minutus* et le bacille *j bacillus buccalis fortuitus*. Migula donna au même bacille *g* le nom de *bacterium Vignali*. Le bacille *ulna*

de Vignal ne serait pas le même que le bacille ulna de Kohn. On pourrait allonger cette liste fastidieuse.

Il nous a paru utile de mettre un peu d'ordre dans cette confusion, de façon à pouvoir classer rapidement tout bacille liquéfiant la gélatine trouvé dans les crachats.

Pour cela, il faut tout d'abord éliminer les bactéries banales du milieu buccal qui ne jouent aucun rôle pathogène, puis faire rentrer les diverses variétés dans l'espèce à laquelle elles se rapportent et dont elles n'auraient jamais dû sortir.

Un premier groupe sera formé par les *bactéries chromogènes*, qui se distingueront par la couleur de leur culture. Les seuls individus importants de ce groupement seront le bacille pyocyanique et le *bacillus fluorescens liquefaciens*.

Un deuxième groupe sera représenté par *le bacterium termo* et les variétés qui s'y rattachent.

Il servira de terme de passage entre les bactéries non chromogènes et les chromogènes, car il lui arrive souvent de colorer la gélatine, ainsi qu'à d'autres individus de ce groupe.

Il se distingue, de plus, facilement des suivants en ce qu'il n'a aucune odeur et ne prend pas le Gram.

Un troisième groupe sera formé par les *bactéries putrides*, dont les cultures dégagent une très mauvaise odeur. Dans ce groupe entrent les anciens « Proteus » : *B. vulgaris*, *B. mirabilis* qui prennent le Gram (mais pas toujours) et le *B. septicus putridus* de Roger qui ne le prend pas.

Enfin viendra, comme quatrième groupe, le *bacillus subtilis* qui se distingue nettement des autres, prend le Gram et ne dégage aucune odeur.

On aura ainsi le tableau suivant :

- Liquéfie la gélatine.
  - en la colorant
    - chercher dans le groupe chromogène.
    - B. pyocyanique.
    - B. fluorescens liquefaciens.
  - sans la colorer
    - sans odeur
      - prenant le Gram
        - B. vulgaris ou mirabilis
      - ne prenant pas le Gram :
        - B. septicus putridus
    - avec odeur
      - prenant le Gram
        - B. subtilis
      - ne prenant pas le Gram :
        - B. termo.

Bactérium termo. — Ce sont des bâtonnets courts, trapus, étranglés par le milieu, souvent réunis par deux, mobiles.

Sur gélatine : colonies blanches à périphérie grisâtre, se formant en deux jours et s'entourant d'une zone de liquéfaction. Chaque colonie a une bordure pâle, transparente. La liquéfaction est rapide. Parfois, mais pas toujours, la gelée ambiante se teint en vert. Un de nos bacterium termo n'a liquéfié la gélatine qu'en 11 jours (observation V).

Sur gélose : enduit grisâtre, muqueux, peu adhérent, d'épaisseur uniforme. Nous avons pu obtenir des colonies bleutées, translucides avec point central opaque et aussi des traînées blanc jaunâtre crémeuses.

Le bouillon se trouble d'abord uniformément, mince voile et dépôt peu abondant. Parfois au bout de huit jours, couleur verte. Un de nos échantillons avait un voile épais, membraneux.

Sur pomme de terre : croissance rapide, gazon grisâtre, glaireux, plus tard jaune pâle.

Sérum sanguin liquéfié (pas toujours) (observation III).

Le lait était coagulé par nos échantillons, généralement en 4 ou 5 jours; le précipité de caséine se redissout. Dans un

cas le liquide prit une teinte verdâtre (observation III).

Pas de production d'indol dans la solution de *peptone*.

Pas d'action sur les *nitrates*.

Fait fermenter les *sucres*.

Aérobie.

Les bacilles *b*, *f*, *j* de Vignal sont à identifier avec le bacterium termo.

Bacillus vulgaris. — Bâtonnets bien mobiles, parfois réunis par deux, parfois avec un étranglement médian. Parfois longs filaments ondulés en forme de spirilles, formes d'involution fréquentes.

Les éléments des cultures jeunes restent colorés par le Gram, les autres non. Le plus souvent les bacilles perdent le Gram dans les cultures âgées.

Le procédé de Van Ermenghem permet de colorer les cils.

Sur gélatine : en 24 heures colonies arrondies, jaunâtres, à prolongements vermiculés. La liquéfaction est assez rapide. La culture dégage une odeur de putréfaction désagréable.

Sur gélose : enduit gris blanchâtre, muqueux, humide, s'étendant rapidement à la surface entière.

Sur pomme de terre : traînée gris jaunâtre, peu abondante.

Bouillon très troublé, gaz à odeur putride, dépôt blanc abondant, pas de voile.

Lait coagulé en 24 heures, coagulum redissous.

Les matières albuminoïdes sont décomposées en donnant indol et H^2S. Cependant, on n'obtient pas toujours la réaction de l'indol, avec les matières albuminoïdes n'ayant subi aucune action chimique (Feltz). Aux dépens des *sucres*, il se forme de l'acide carbonique et de l'hydrogène.

L'*urée* subit la fermentation ammoniacale.

Les *nitrates* sont réduits en nitrites.

Le B. mirabilis (proteus) et le B. Zopfii sont à réunir aux B. vulgaris.

Bacillus septicus putridus de Roger. — Petit bacille ovalaire, à extrémités arrondies, avec souvent un petit étranglement médian. Il est très mobile et sa forme serait très constante.

Il se décolore par le Gram.

Toutes les cultures, sauf celles sur le lait, exhalent une très désagréable odeur de putréfaction.

Anaérobie facultatif.

Sur gélatine : petites colonies circulaires liquéfiant rapidement, mais conservant longtemps leurs caractères dans le liquide formé ; plus tard nombreux prolongements.

Sur gélose : sillon épais, blanc, crémeux ou bien ilôts demi-transparents.

Sérum sanguin : liquéfié en 6 à 7 jours.

Sur pomme de terre : en 24 heures tache gris jaunâtre, terne, sèche, fortement adhérente, s'étendant peu.

Bouillon : troublé uniformément, légers flocons au fond, pas de voile.

Lait : en tube, coagulé en 24 ou 48 heures, puis rétraction du caillot qui laisse sourdre un sérum clair, milieu neutre ou alcalin.

Dans un ballon à fond plat, ne coagule pas, liquide brun chocolat, visqueux, d'odeur fétide.

Il s'agit évidemment ici d'une forme de passage entre le B. vulgaris et le B. termo. Nous avons trouvé une forme de passage entre ce microbe même (le B. septicus putridus) et le bactérium termo.

On la trouvera à l'observation IV.

Bacillus subtilis. — Bâtonnets cylindriques, à extrémités arrondies, isolés ou en chaînes, très mobiles, ciliés, spores dans les bâtonnets (taches sombres au milieu de l'article).

Reste coloré par le Gram.

Aérobie vrai.

Sur gélatine : petites colonies rondes, liquéfiant lentement.

Le liquide, d'abord trouble, s'éclaircit. Au fond du vase, dépôt abondant; à la surface, pellicule blanche assez épaisse.

Sur gélose : couche blanche laiteuse, puis ridée et transparente.

Bouillon : trouble en 24 heures, voile mince, blanc, sec, devenant ensuite membraneux et plissé. Le liquide sous-jacent s'éclaircit, léger dépôt blanc.

Sur pomme de terre : développement rapide, couche épaisse crémeuse.

Bacille pyocyanique. — Courts bâtonnets très mobiles, réunis en chaînes ou en petits amas. Il prend des formes très longues dans les milieux chimiques.

Il se décolore par le Gram.

Aérobie, se développe à la température ordinaire.

Sur gélatine : colonies à centre jaune, liquéfiant lentement la gelée qui devient verte.

Sur gélose : couche épaisse, grisâtre, semi-transparente à reflets nacrés. La partie supérieure devient verte.

Sur pomme de terre : mêmes résultats.

Dans le bouillon : trouble rapide, teinte verdâtre à la fin du 1er jour. Vers le 3e jour, à la surface, membrane blanche, sèche, écailleuse, puis brune. Dépôt blanc abondant. Dans les vieilles cultures, la teinte passe au jaune brun.

Dans le lait : précipite la caséine, puis la dissout ; réaction alcaline, teinte verdâtre du liquide. Il attaque fortement les albuminoïdes, mais ne donne pas d'indol. Dénitrifiant énergique transforme les nitrates et nitrites.

Toutes les cultures dégagent une odeur légèrement fécaloïde.

Le bacillus fluorescens liquefaciens diffère du pyocyanique en ce que son bouillon n'a pas de voile et que le liquide devient dichroïque : jaune par transparence, il est d'un beau vert par réflexion. De plus il n'est pas pathogène à l'égard des animaux d'expérience.

Cependant Ducamp et Planchon en ont isolé une variété qui produit un voile dans les bouillons et qui est nettement pathogène pour le lapin.

En terminant, notons que la qualité et la quantité de la matière colorante dépendent de la composition du milieu où vit le microbe. Le B. pyocyanique produit plusieurs pigments : l'un bleu, la pyocyanine, un fluorescent vert, un autre rouge brun, un autre noir (Radais). Cette coloration serait due à l'oxydation de la tyrosine du milieu (Gessard). On arrive à faire perdre au microbe toute sécrétion de matière colorante. Gessard a produit ainsi quatre prétendues races de bacille pyocanique : la race A, qui produit la pyocyanine et le pigment fluorescent vert, la race P, qui produit la pyocyanine seule, la race F, qui ne donne que la fluorescence verte, la race S, qui ne produit ni pyocyanine, ni fluorescence.

RÔLE PATHOGÉNIQUE

Ces espèces secondaires de putréfaction jouent certainement un rôle important, surtout par leurs produits sécrétés.

Bactérium termo. — Il apparaît des premiers, mais, dit Macé, disparaît assez vite, pour céder la place à d'autres bactéries plus actives, au moment où l'odeur de putréfaction devient intense. Artault de Vevey l'a rencontré deux fois sur 35 examens de cavernes ; d'après Babès et Mangin-Bocquet, ses ptomaïnes joueraient un rôle dans la fièvre de résorption. Il est vrai que c'était à une époque où l'on confondait sous le nom de bactérium termo les saprogènes, les proteus, etc.

Nous ne croyons pas qu'il disparaisse aussi vite que le dit Maçé, et nous ne croyons pas qu'il soit spécial à la période des cavernes. Nous l'avons rencontré huit fois sur 30 examens de crachats convenablement lavés, et aussi bien chez des cavitaires que chez des tuberculeux moins avancés. Nous l'avons même obtenu dans un cas de pneumonie caséeuse à marche très rapide, où il coexistait avec l'entérocoque et un autre diplocoque (observation III). Chez deux cavitaires avancés (observations V et XV), il n'y avait pas d'autres bacilles de la putréfaction que lui. Dans l'observation IV, il coexistait avec le B. vulgaris chez un malade qui présentait seulement des craquements aux deux sommets et de la submatité sous les deux clavicules (1).

Bacillus vulgaris. — Lannelongue et Achard ont étudié le rôle pathogène des bacilles du groupe *proteus*. Ils les ont trouvés dans deux cas de méningite putride au cours du mal de Pott et dans deux cas d'abcès mastoïdiens. Ces microbes étaient virulents pour le lapin qui était tué par l'injection intraveineuse de quatre gouttes du bouillon de culture. L'inoculation locale produisait, suivant le cas, phlegmon, péritonite, arthrite suppurée, méningite, otite, broncho-pneumonie, pleurésie. Injectés dans le sang, les bacilles donnaient des lésions diffuses, sans aucune localisation, ce qui était dû à l'action des toxines.

Associé avec le streptocoque ou le staphylocoque en injection dans les veines, il se produit à la périphérie des lésions localisées où l'on ne trouve que le microbe associé et non le proteus. Inversement, si on pratique une inoculation locale à la périphérie avec le proteus associé au streptocoque ou au

(1) Disons en passant qu'Affanassiew et son élève Setchenko faisant des recherches sur la coqueluche ont cultivé un bacille dont l'inoculation dans la trachée produit une broncho-pneumonie avec toux quinteuse et qui semble n'être autre chose que le bactérium termo.

pneumocoque, ces derniers pénètrent seuls dans le sang ; le proteus reste confiné dans la lésion locale où il ne tarde pas à subsister seul.

Le sang étant un bon milieu de culture pour le proteus, on doit en conclure qu'il s'agit ici d'une action phagocytaire s'exerçant mieux sur le proteus.

D'ailleurs, chez l'homme où il fait partie de la flore du tube digestif, son passage dans les tissus vivants n'est que rarement constaté. On le trouve dans les tissus déjà infectés par d'autres espèces pathogènes, où il échappe plus facilement à l'action des moyens de défense de l'organisme et où il peut donner naissance aux produits toxiques qu'il sécréte.

Jehle a relaté une observation où le proteus était seul. C'est celle d'un malade qui, atteint depuis trois semaines d'une fistule rectale, fut pris brusquement de vomissements, d'inappétence et de faiblesse extrême. L'urine était albumineuse et diminuée de quantité. Le malade mourut rapidement. A l'autopsie, on trouva une gastro-entérite et une néphrite hémorragiques. Dans les matières vomies, on a trouvé le proteus en culture pure ainsi que dans l'intestin et au niveau de la fistule rectale. Il faisait défaut dans le sang et la rate. Jehle conclut à l'empoisonnement de l'organisme par les toxines du proteus.

Nous n'avons trouvé le B. proteus vulgaris que deux fois. Dans un cas (observation IV), c'était une forme de passage. Nos malades n'en étaient pas encore à la période des cavernes.

Bacille pyocyanique. — Considéré par Ehrenberg et Schimmelbusch comme un simple saprophyte inoffensif du pus et d'autres sécrétions organiques, il a une virulence indiscutable, sujette, certes, à de grandes variations, mais persistante.

Les processus les plus variés de l'infection ont été réalisés

par Charrin chez l'animal, par l'inoculation du bacille seul ou de ses toxines.

Chez le lapin, même par inoculation sous-cutanée, ce sont les accidents généraux qui dominent. La maladie pyocyanique de Charrin a les symptômes les plus variés, aigus ou chroniques, bénins ou graves, habituels ou accidentels, suivant les conditions de l'expérimentation. L'affection peut évoluer en 24 heures, en deux jours, en plusieurs mois.

Dans les formes rapides, on a : abattement, perte d'appétit, somnolence, fièvre, diarrhée, albuminurie, convulsions, puis cachexie et troubles moteurs paralytiques. A l'autopsie, on ne trouve de lésions ni dans les muscles, ni dans les nerfs, ni dans les centres nerveux.

En inoculant au lapin du bouillon de culture stérilisé par la chaleur ou par la filtration sur porcelaine, on obtient la plupart des symptômes que produit l'inoculation du bacille. L'action de celui-ci est donc due à ses produits solubles. Les cultures stérilisées peuvent immuniser l'animal. Ehlers, Neumann, Aettinger, Karlinski, Kossel, etc., ont montré que le bacille pyocyanique pouvait déterminer, chez l'homme et surtout chez l'enfant, une maladie générale spontanée très analogue à la maladie pyocyanique expérimentale, avec fièvre, diarrhée, albuminurie, hémorragies, éruption bulleuse. Cette maladie présente surtout deux formes, l'une septicémique, la plus commune, l'autre cutanée, rare chez l'homme. Dans la première, l'infection peut être générale, ou bien se localiser sur les divers appareils : le tube digestif (entérites infectieuses des enfants), les organes respiratoires (broncho-pneumonie, gangrène pulmonaire). Dans les cas d'infection générale, il se trouve dans le sang et le suc des organes ; dans les formes localisées, il peut être uniquement dans les lésions spéciales. A l'état saprophyte, il existe un peu partout ; chez l'homme, surtout dans l'intestin.

Le pathogénisme du B. pyocyanique, non seulement au point de vue expérimental, mais en pathologie humaine, ne fait plus de doute pour personne. Shabad l'a trouvé, associé avec le Koch, une fois dans les crachats et une fois dans les cavernes. Artault de Vevey, 4 fois sur 35, dans les cavernes. Nous ne l'avons trouvé que 2 fois dans les crachats sur trente examens, chez des tuberculeux au début.

Bacillus subtilis. — Il ne paraît pas pathogène par lui-même. On a pu en introduire des doses considérables dans l'organisme, sans occasionner d'accidents. Cependant MM. Hobbs (de Bordeaux) et Lafolie relatent que ce microbe saprophyte, inoffensif le plus souvent, peut, lorsqu'il s'associe à d'autres microorganismes et en particulier au staphylocoque blanc, ne pas jouer un rôle aussi secondaire, il passe dans le sang et paraît susceptible de renforcer la virulence de certaines bactéries.

CHAPITRE II

Le Cocco-bacille de Pfeiffer

C'est un petit bacille deux ou trois fois plus long que large, immobile : souvent deux bacilles sont réunis de façon à prendre l'aspect d'un diplocoque. Il se colore difficilement par les couleurs d'aniline et se décolore par le Gram.

Pfeiffer, qui le découvrit dans les crachats en 1890 et qui l'étudia dans les années suivantes, le crut l'agent spécifique de l'influenza. Une série de recherches lui montra d'abord que le développement, nul sur les milieux ordinaires, se faisait bien sur la gélose additionnée de sang ; que, dans le sang, ce sont les globules rouges qui constituent l'élément nécessaire ; enfin que ces globules rouges n'agissent que par leur hémoglobine ; on trouvera un remarquable exposé des travaux de Pfeiffer et de ses successeurs dans la thèse si documentée de M. Rosenthal.

Pfeiffer établit ensuite que son bacille était strictement aérobie, que sa vitalité disparaissait à 43° sans que, pour cela, le bacille meure, car reporté à 37°, il donne encore des colonies transparentes typiques. Dans l'eau, le bacille meurt en 32 heures. Dans le bouillon après 14 ou 18 jours (à l'étuve à 37° aussi bien qu'à la température de la chambre). Très sensible à la dessiccation, il est en général anéanti au bout de huit heures. Les crachats de 36 heures desséchés restent stériles. Il ne se produit pas de spores. Pfeiffer conclut :

Que le développement du bacille de l'influenza hors du corps humain est impossible;

Que la contagion par les crachats séchés est à peu près impossible;

Qu'elle se fait par les sécrétions nasales ou bronchiques.

Le bacille persiste dans les crachats pendant des semaines après la guérison. Il prolonge également son séjour au niveau des lésions chroniques du poumon. Il ne pénètre pas dans le sang.

Disons tout de suite que cette dernière affirmation est controuvée par les travaux de Meunier, qui a trouvé quatre fois sur 8 le bacille de Pfeiffer dans le sang pendant la vie, et par ceux de Rosenthal, qui signale la présence constante du Pfeiffer dans le sang du cœur, 24 heures après la mort.

Meunier a attiré l'attention sur le *polymorphisme* du bacille, lorsqu'il est obtenu artificiellement ou cultivé en série. Il l'a examiné dans le mucus pharyngé, dans le suc pulmonaire d'une ponction, dans le sang du cœur et dans un exsudat pleural où il était très abondant, dans le sang de deux lapins inoculés. Il conclut que, dans l'organisme, il revêt le plus souvent la forme cocco-bacillaire, « c'est-à-dire d'un bacille très court, à peine plus long que large, les éléments sont tantôt indépendants..., tantôt réunis par deux, rappelant alors d'une façon frappante, mais aux dimensions près, le pneumocoque de Talamon; tantôt enfin assemblés en amas enchevêtrés, comme par exemple dans la salive et le pus bronchique. Quelle que soit sa forme, cocco-bacille, diplocoque, ou diplobacille, son caractère le plus frappant est son extrême ténuité ». Meunier signale aussi les formes d'involution vues avant lui par Pielicke et Klein; ce sont de longs filaments qui finissent par s'enchevêtrer. Quant à la vitalité, elle s'épuise du 7e au 12e jour.

Grassberger insiste sur les formes anormales d'involution;

il en décrit une d'aspect streptococcique, d'autres sont en fuseau, en rosettes. Il admet deux espèces de bacilles : l'une (espèce A) correspond au bacille de Pfeiffer, l'autre (espèce B), à formes très longues, est différente du Pfeiffer.

Le Dr Rosenthal a attiré l'attention sur certains points spéciaux. Tout d'abord, la faible colorabilité du bacille. « La thionine, dit-il, le colore mal ; comme Meunier l'a déjà constaté, le violet de gentiane donne des colorations ternes et, dans les cultures impures, ou dans l'examen des produits organiques, il y a là un indice digne d'être signalé.

Si on trouve sur lamelles un petit bacille qui se colore faiblement et sensiblement moins bien que les autres organismes, il y a là une piste à suivre, si on ne veut pas continuer à passer à côté du cocco-bacille de Pfeiffer. Il sera même utile de prolonger la coloration ou de chauffer le violet de gentiane, ce qui donne alors de très bons résultats, ou d'employer le Ziehl dilué pendant dix minutes. Il faut s'attendre à trouver la recherche du bacille remplie de difficultés ; il faut une technique spéciale d'un bout à l'autre, mais les précautions sont simples ; bien connues, elles feront de ce bacille jusqu'ici peu étudié un microbe aussi répandu que le pneumocoque ou le streptocoque.

Nous voulons seulement signaler ce fait, que les préparations chauffées se prêtent moins bien à la décoloration par la méthode de Gram, qui est absolue pour le bacille dans les conditions ordinaires ; on verra plus loin l'importance de ce point.

Quant à l'aspect ordinaire sur lamelles, il est tel que Pfeiffer et Meunier l'ont décrit ; on aura une bonne idée de sa petitesse en sachant que le cocco-bacille n'est pas plus grand qu'un grain de pneumocoque. Mais je dois dire que si dans les cultures jeunes domine la forme en cocco-bacille, j'ai souvent constaté dès le début des formes cocciennes ou ova-

laires, même avant l'apparition de toutes formes d'involution. Les formes en diplocoque ou en pseudo-diplocoques sont fréquentes, en désignant sous ce nom les formes bacillaires présentant un espace clair en leur milieu. Quant aux formes d'involution, elles apparaissent dès que la culture vieillit, dans presque tous les cas; elles apparaissent aussi dès que le microbe est cultivé sur un milieu non favorable comme le sérum-sang, l'agar-sang mal préparé, etc.; elles présentent une colorabilité spéciale tantôt plus, tantôt moins intense que celle des autres éléments, ce qui n'a rien de surprenant, étant donné qu'à l'état normal les éléments du bacille de Pfeiffer se colorent différemment dans la même préparation. Alors apparaissent les formes signalées par Grassberger et d'autres que nous avons souvent constatées, forme renflées, ovalaires, formes en massues, formes noueuses en bâtonnets difformes. A côté des formes renflées, se présentent les formes filamenteuses, filaments droits, courbes, en *d*, recourbés en un 8, formé d'un ou de plusieurs éléments, puis viennent souvent des formes en chaînettes de cocco-bacilles ou en pseudo-chaînettes formées d'éléments fusiformes retenus par leurs extrémités effilées ».

Quant à la vitalité, le Dr Rosenthal établit que « toute culture faite à la température de la chambre échoue; toute culture faite à 50° est nulle. Les tubes de culture qui, après un séjour de deux ou trois jours à 37°, sont gardés à la température de la chambre, perdent rapidement, surtout en culture pure, leur vitalité. Même en culture mixte, les repiquages restent en général négatifs après quatre à six jours; il y a là du reste quelques variations suivant les échantillons. Dujardin-Beaumetz, en sac de collodion dans le péritoine de lapin, a pu conserver le microbe vivant près de deux mois ».

Il faut déployer une attention extrême pour apercevoir les colonies du bacille de Pfeiffer en culture pure. Pfeiffer

recommande de se servir de la loupe, Meunier du microscope en employant l'objectif II et l'oculaire I.

Le Dr Rosenthal recommande de tracer à la surface de l'agar une strie légère qui sert de point de repère.

En faisant miroiter le tube, on constate parfois un léger dépoli. Les colonies ne confluent pas et sont transparentes. « Leur limpidité est telle que les colonies de pneumocoques paraissent opaques auprès d'elles ; et si on veut continuer à dire que le microbe de Talamon-Fraenkel donne des cultures en gouttelettes de rosée, il faut dire que le cocco-bacille de Pfeiffer présente des colonies en gouttelettes de buée » (Rosenthal).

Il en est tout autrement dans les cultures mixtes.

Grassberger signala l'influence favorable qu'exercent les cultures de staphylocoque sur le développement du bacille de Pfeiffer. Les ayant ensemencés ensemble, il obtint, après 24 heures à l'étuve, à côté des colonies de staphylocoque, des colonies géantes de bacilles d'influenza visibles à l'œil nu et cependant transparentes et non confluentes. Toutes avaient une granulation centrale. Ces colonies étaient souvent accolées aux colonies de staphylocoques malgré leur union, chaque espèce de colonies gardait son caractère propre. Lorsqu'on repiquait les colonies géantes sur gélose-sang, on obtenait des cultures types de bacille de Pfeiffer.

Grassberger attribua le développement extraordinaire des colonies de B. de Pfeiffer à des substances favorisantes sécrétées par le microbe ajouté. En effet, après avoir ensemencé sur gélose du staphylocoque doré pur et l'ayant laissé se développer pendant 24 heures, il stérilisa à l'autoclave pendant un quart d'heure et, sur la même gélose où s'était développé le staphylocoque, il ensemença du Pfeiffer après avoir au préalable ensanglanté le milieu. Il obtint une abondante production de colonies géantes de bacilles d'influenza avec granulation centrale.

Grassberger obtint les mêmes résultats avec les diverses variétés de staphylocoques. Il essaya également l'influence favorisante des autres bactéries, mais n'en eut jamais l'effet remarquable du staphylocoque.

En cultures mixtes, le Pfeiffer résiste bien aux variations de l'alcalinité, ce qui a fait dire à Grassberger : « Dans les colonies pures de bacilles de l'influenza, les colonies isolées atteignent seulement les dimensions indiquées par Pfeiffer et possèdent une certaine sensibilité à l'égard de l'exagération ou de la diminution de l'alcalinité. Dans les cultures mixtes, elles atteignent des dimensions tout à fait extraordinaires et sont à un haut degré indifférentes aux variations de l'alcalinité. » En remplaçant le sang par l'hémoglobine d'Hommels à 1 0/0, les cultures pures restaient stériles, les cultures mixtes étaient positives.

Cette action favorisante du staphylocoque serait réservée au seul bacille de Pfeiffer.

Grassberger recommande en terminant de prendre toujours la précaution d'ensemencer les crachats à la fois sur gélose-sang et sur gélose ordinaire et de bien remarquer les petites colonies qui ne se développeraient que sur le milieu sanglant. S'il y a des colonies de staphylocoques, il faut rechercher à la loupe s'il n'y a pas autour d'elles de fines colonies claires.

Meunier a repris les travaux de Grassberger, il a étudié l'action fertilisante d'un certain nombre de bactéries à l'égard du Pfeiffer et en a conclu que les plus remarquables dans ce sens sont les staphylocoques doré et blanc. Le liquide filtré d'une culture de staphylocoques en bouillon sanglant possède également des propriétés fertilisantes pour le Pfeiffer ; les cultures sont cependant moins luxuriantes que lorsqu'on fait l'ensemencement simultané. La propriété fertilisante résulte, d'après Meunier, d'une modification chimique de l'hé-

moglobine du milieu déterminée par la bactérie adventice.

Le Dr Rosenthal a modifié en deux points de détail la technique des auteurs :

« Ayant remarqué, dit-il, l'importance qu'il y avait à se servir d'hémoglobine fraîche, nous avons été conduit à la pratique du réensanglantement du tube d'agar-sang. En réajoutant au tube d'agar-sang une nouvelle quantité de solution d'hémoglobine, nous avons noté que les résultats obtenus étaient meilleurs, et depuis dans nos cultures pures, nous avons utilisé ce procédé.

De plus, ayant eu l'occasion de repiquer tardivement au staphylocoque des cultures pures du bacille de Pfeiffer, nous avons noté que le surpiquage tardif avait l'avantage considérable de faire naître des colonies géantes, non seulement au voisinage de la culture favorisante, mais sur toute la surface du tube d'agar-sang employé.

Le Dr Rosenthal décrit deux sortes de colonies :

Les unes fortement convexes, transparentes ; les autres plus planes, bleutées, opalines. « Ce sont, dit-il, ces colonies bleutées qui nous ont paru les plus importantes, car c'est la forme la plus fréquente dans les tubes initiaux et c'est à l'ignorance de cette forme que doit être due la rareté du bacille de Pfeiffer ».

Il a encore obtenu des colonies bleutées par symbiose dans la même colonie du bacille de Pfeiffer avec le pneumocoque, le streptocoque ou le cocco-bacille orangé.

Expérimentation sur les animaux. — Les recherches de Bruschettini, de Bombicci, de Canon, de Chantemesse et Cornil, de Babès, de Kleim ne concernent pas le véritable bacille de Pfeiffer, aussi les laisserons-nous de côté.

Pfeiffer, après avoir constaté que l'influenza n'atteignait pontanément aucune espèce animale, entreprend une série

d'expériences sur des singes, des lapins, des cobayes et des souris.

A des singes il a injecté des cultures dans la trachée et dans les fosses nasales, sans produire autre chose que de la fièvre et du malaise pendant quelques jours. Pfeiffer voit cependant une analogie entre les phénomènes observés chez le singe et les formes légères de la grippe chez l'homme. En injectant des doses énormes de cultures (trois cultures complètes), Pfeiffer réussit à tuer un singe (singe V), qui meurt en hypothermie 48 heures après l'injection. A l'autopsie, aucune lésion. Dans les sécrétions bronchiques, le suc pulmonaire et le sang, on ne trouva que de très rares bacilles fins.

La mise en culture montra que le bacille de l'influenza était pur de toute infection secondaire.

Etant donnée la rareté du bacille, qui ne s'est pas multiplié dans l'organisme, Pfeiffer en conclut que la mort est due à la résorption de produits toxiques.

Chez les lapins, par injection intra-veineuse d'une culture de 24 heures diluée dans le bouillon, on obtient, deux heures environ après l'inoculation, de la dyspnée, de la fièvre jusqu'à 41°, 5, et des parésies, surtout du train postérieur. Au bout de 4 ou 5 heures, les lapins revenaient à l'état normal. Après 24 heures il ne reste qu'une légère élévation de température. Si l'on injecte des doses doubles ou triples, les animaux meurent en hypothermie.

Aucune lésion à l'autopsie. L'examen du sang et des viscères ne donne que de très rares bacilles qui, loin de se multiplier, semblent être détruits rapidement dans l'organisme du lapin.

Avec des cultures tuées par le chloroforme, Pfeiffer a obtenu les mêmes résultats qu'avec les cultures vivantes aux mêmes doses.

Le cobaye et la souris ont résisté à des doses énormes de bacilles.

En résumé, les expériences de Pfeiffer sont restées négatives. Jamais, chez les animaux inoculés, il n'y a eu multiplication des bacilles dans l'organisme.

Il conclut qu'il y a dans les cultures de son bacille un poison très actif qui explique la production du tableau morbide chez le lapin et le singe, mais que ce bacille est incapable de produire une infection, une septicémie.

Canestrini, Pfuhl, Voges, Kruses ont obtenu des résultats analogues.

Cantani a étudié l'action du bacille de Pfeiffer sur le système nerveux, en injectant des cultures dans la substance cérébrale. L'animal mourait généralement avec une injection d'un 1/2 à 1 milligramme de culture. Jamais l'auteur n'a pu retrouver dans le sang, le péritoine ou les viscères, le bacille de Pfeiffer.

Mais, dans la substance cérébrale, il y avait multiplication évidente ; cette substance cérébrale constitue dans l'organisme un excellent milieu de culture.

Cantani conclut de ses recherches que les corps bacillaires du bacille de Pfeiffer renferment un poison à action prédominante sur le système nerveux.

Delius et Kolle, faisant des recherches sur l'immunisation injectèrent des cultures de Pfeiffer dans le péritoine des animaux. Dans les cas de très fortes doses, il y avait prolifération des bacilles dans la cavité péritonéale. « Mais jamais on n'a retrouvé de bacilles dans les viscères, sauf exceptionnellement, avec des doses très fortes ».

Jamais les auteurs n'ont obtenu de généralisation. Cependant un de leurs moutons, qui avait reçu des doses progressives de cultures, mourut paralysé des membres et l'on trouva

dans le sang et les viscères le bacille de Pfeiffer en cultures pures.

Pour Delius et Kolle, comme pour Pfeiffer et pour Cantani, le bacille de l'influenza tue par une substance toxique contenue dans les corps bacillaires. Ils sont arrivés à cette conclusion, en comparant l'action des cultures filtrées et celle des cultures tuées renfermant les corps bacillaires.

Grassberger n'a pas observé d'infection véritable.

Meunier a inoculé divers animaux avec des échantillons isolés de broncho-pneumonies infantiles. Les résultats ont été négatifs chez la grenouille, le pigeon, le cobaye, la souris, le chien. Aucun n'a paru vulnérable par le cocco-bacille, malgré l'inoculation de doses relativement très fortes de cultures ou de liquides bacillifères. En ce qui concerne le lapin, la conclusion est tout autre. Tous les échantillons ont provoqué chez le lapin des symptômes d'infection, comme l'ont observé d'autres expérimentateurs. Habituellement il s'agit d'une maladie passagère avec hyperthermie, anorexie, abattement, « syndrome qui doit être attribué à une toxhémie plutôt qu'à une infection proprement dite ». En effet, un des lapins est mort sans qu'on retrouve dans son sang la bactérie injectée, un autre a présenté le syndrome morbide après l'injection d'une culture stérilisée.

Mais dans deux cas Meunier a obtenu la mort des animaux avec septicémie cocco-bacillaire et c'est là la caractéristique de son travail, car ces deux cas sont uniques dans la science (1). Dans l'un, le sang de l'animal tué par injection de un centimètre cube de bouillon était tellement riche en microbes « qu'il fallait évidemment mettre cette pullulation sur le compte du développement de la bactérie dans le corps de l'animal ». Dans l'autre, il y avait nettement localisation de

(1) Avec le cas du mouton de Delius et Kolle peut-être, auquel cas, d'ailleurs, les auteurs n'attachent aucune importance.

l'infection expérimentale : deux foyers de broncho-pneumonies et hémorragies rénales interstitielles. Ces résultats isolés, quoique certains, tiennent peut-être, dit Jacobson, à ce que Meunier a opéré avec des échantillons fraîchement extraits du sang de malades atteints de formes très graves d'influenza. D'ailleurs il y a chez l'homme une septicémie cocco-bacillaire.

Elmassian a inoculé son microbe (dont nous parlons plus loin et qui doit être rattaché au bacille de Pfeiffer) à la souris et au pigeon qui ont résisté, au lapin qui résiste à une injection intra-veineuse de dix centimètre cubes et qui meurt cachectique si l'on dépasse cette dose.

Une injection dans le péritoine du cobaye provoque une péritonite généralisée et de la péricardite séreuse. Le sang du cœur ensemencé donne de belles cultures.

Les inoculations de Veillon sont restées négatives.

Le Dr Rosenthal a inoculé des lapins dans les veines de l'oreille avec des cultures pures, sans obtenir aucun résultat.

Associations microbiennes. — Proca, en 1899, rechercha l'action pathogène du bacille de l'influenza en symbiose avec une autre espèce. Il obtint une seule fois une septicémie pfeifférienne par inoculation au lapin d'un centimètre cube de culture en bouillon ensanglanté de streptocoque et de bacille de Pfeiffer.

Sur les tubes ensemencés avec la rate et le foie, il se développa de nombreuses colonies de bacilles de Pfeiffer. Mais, chose bizarre, le streptocoque ne s'était pas généralisé et les cultures n'en donnèrent pas. Dans les autres inoculations de symbiose (streptocoque et Pfeiffer) le streptocoque seul s'est généralisé. Le point intéressant est que, tandis que le streptocoque était peu virulent par lui-même l'association de ce même streptocoque avec le bacille de Pfeiffer avait une virulence considérable.

Par contre, les inoculations en symbiose du bacille de Pfeiffer avec le *diplococcus catarrhalis* n'augmentaient pas la virulence.

Enfin, il y avait des hémorragies intra-musculaires dans les autopsies d'animaux inoculés avec le streptocoque associé au Pfeiffer, et non lorsque le streptocoque était seul.

Le Dr Rosenthal a inoculé un lapin avec un mélange de culture de cocco-bacille de Pfeiffer et d'une culture ancienne du méningocoque qu'il avait étudié avec le Dr Thiercelin. Le lapin est mort en trois semaines de cachexie : l'autopsie n'a révélé aucun microorganisme.

Le bacille de Pfeiffer n'a pas réveillé la virulence du méningocoque. Le Dr Rosenthal a fait une étude approfondie de cette question des associations :

« Dans cet ordre d'idées, dit-il, nous avons inoculé à la souris un mélange de cultures de pneumocoques et de bacilles de Pfeiffer. La souris est morte en 24 heures de septicémie à pneumocoques, et, ni sur lamelles, ni en cultures, le sang du cœur n'a montré le cocco-bacille de Pfeiffer, sans doute détruit dans l'organisme. Le tube de culture inoculé est celui qui présentait les cultures vraiment mixtes que nous avons signalé à la Société de biologie. La poursuite de cette expérience nous a permis d'étudier ces phénomènes bien curieux. Si, partant du même échantillon de pneumocoque, on cultive en séries parallèles une série de tubes contenant du pneumocoque et du Pfeiffer (sur agar-hémoglobine), après quelques passages, la culture pure du pneumocoque ne se repique pas, tandis que la culture du pneumocoque mêlé au Pfeiffer se continue presque indéfiniment. Nous avons répété souvent cette expérience; elle a été toujours concluante et positive ».

Le Dr Rosenthal voit là un effet favorisant du Pfeiffer sur le

pneumocoque et une indication sur le rôle biologique du premier :

« Incapable dans les cas purs, en pathologie humaine comme en expérimentation animale, sauf de rares exceptions, de déterminer la mort, il ne l'amène, dans un certain nombre de cas, qu'en maintenant l'existence du microbe d'infection secondaire dont l'organisme triompherait s'il ne puisait dans la protection du bacille de Pfeiffer une force spéciale. »

Enfin le Dr Rosenthal établit que le lapin inoculé dans le poumon avec un mélange de culture de cocco-bacille de Pfeiffer et d'une ancienne culture non virulente de staphylocoque doré meurt de congestion pulmonaire, en général avec septicémie. Quelquefois il meurt lentement de toxhémie; les cultures restent stériles.

Kamen, en 1901, rapporte deux cas d'angine pseudo-membraneuse avec présence dans l'exsudat de bacille de Pfeiffer associé au streptocoque. Il a isolé les deux microbes et les a inoculés dans le péritoine à des souris, séparément puis ensemble. Dans ce dernier cas, la mort était plus rapide, le sang du cœur et de la sérosité péritonéale mis en culture donnaient des colonies de streptocoques et de bacilles de l'influenza.

L'auteur en conclut :

Ou bien que le bacille de l'influenza, par suite de sa symbiose avec le streptocoque est devenu virulent pour la souris ou bien (et c'est son opinion personnelle) que l'organisme de la souris, éprouvé par l'infection streptococcique, n'oppose plus à l'envahissement par le bacille de l'influenza son immunité naturelle contre cet agent.

Jacobson recherche l'influence de la symbiose chez les lapins et chez les souris.

Chez les lapins (par inoculation intra-veineuse et intra-péritonéale), il n'est pas arrivé à produire de septicémie par le

bacille de Pfeiffer. Celui-ci, inoculé en symbiose avec le streptocoque, a disparu rapidement, l'animal succombait à une affection due au streptocoque seul.

Par contre, ses expériences confirment celles de Proca relativement à la virulence de la symbiose du streptocoque avec le bacille de Pfeiffer : *le Pfeiffer inoculé seul est inoffensif, le streptocoque inoculé seul est très peu virulent, la symbiose des deux est douée d'une virulence remarquable.*

Les cultures mixtes provoquent des hémorragies multiples, alors que le streptocoque seul n'en produit pas.

Chez la souris (dans le péritoine), il résulte des recherches de Jacobson que si le Pfeiffer ne paraît pas pathogène pour la souris, la cause en est à ce que ce bacille perd très rapidement sa virulence dans les cultures.

Peut-être même que le bacille de Pfeiffer, toujours isolé de l'homme, n'a pas naturellement d'action pathogène pour la souris. Mais cette action, on peut la lui donner. Inoculé en symbiose ou en mélange avec un streptocoque peu virulent, il se généralise en même temps que le streptocoque, provoquant la mort par septicémie mixte. (Les inoculations successives du Pfeiffer et du streptocoque ne donnent que des résultats négatifs).

Les bacilles isolés de ces cas de septicémie mixte injectés à la souris en même temps que des cultures de streptocoques, tuées par la chaleur, provoquent la mort; on trouve le Pfeiffer dans le sang et les viscères. Ceci prouve bien le rôle actif du Pfeiffer.

Les bacilles retirés de ces derniers cas de septicémies cocco-bacillaires ont acquis, de par leurs passages successifs par la souris, des propriétés pathogènes pour cet animal. Inoculés isolément à des souris, ils les tuent par septicémie.

Jacobson conclut :

1° Qu'il y a des septicémies cocco-bacillaires chez le lapin, la souris et l'homme.

2° Que, comme le croit Grassberger, le staphylocoque ne remplace pas le sang, mais agit par des sécrétions en rendant la partie du sang utile au Pfeiffer, mieux assimilable. Les cultures in vitro peuvent être comparées avec les inoculations mixtes : le streptocoque rend la partie du sang utile au Pfeiffer, plus assimilable, par exemple en mettant en liberté l'hémoglobine.

Dans les cas de Meunier, la généralisation a été obtenue probablement par la circulation de substances sécrétées par des microbes étrangers.

Dans presque tous les cas, le Pfeiffer est associé à d'autres espèces (streptocoques, staphylocoques, diplococcus catarrhalis, pneumocoque).

Unité du bacille de Pfeiffer. — Pfeiffer, dans son mémoire de 1893, avait distingué du vrai bacille de l'influenza un pseudo-bacille, qui ne s'en séparait que par des dimensions plus grandes et par la tendance à donner rapidement des formes involutives. Borchardt l'identifie au véritable bacille. Pielike, en étudiant ce bacille à dimensions doubles de celles du vrai et à filaments, a réussi en le cultivant à en obtenir des formes courtes, typiques, de bacille de Pfeiffer. Lindenthal, Delius et Kolle attribuent ces variations aux conditions de cultures. Grassberger distingue deux espèces : l'une A, identique au bacille véritable de Pfeiffer, l'autre B, à formes longues. Mais lui-même convient qu'il est difficile de ranger un échantillon donné dans la série A ou B. D'ailleurs, un échantillon à formes courtes lui donne une fois des préparations à nombreux filaments.

Le Dr Rosenthal a également obtenu des formes courtes avec des échantillons à formes longues et inversement.

Il n'y a donc pas de pseudo-bacille de l'influenza.

Elmassian a isolé dans l'expectoration d'enfants ou d'adultes atteints de maladies différentes (coqueluche, tuberculose pulmonaire, pneumonie) un bacille identique à celui qu'il a rencontré dans 3 cas sur 6 d'infection bronchique grippale rentrant cliniquement dans le type influenza. Le bacille isolé présente tous les caractères assignés par Pfeiffer au bacille de l'influenza. Mais, et c'est là sa caractéristique, il pousse sur agar-ascite et agar-sérum, et son développement y est aussi marqué que sur agar ensanglanté. Par contre, Elmassian n'a pas obtenu de colonies sur gélose peptonée ordinaire.

En somme, ce bacille est fort peu différent du Pfeiffer et, comme le fait remarquer le Dr Rosenthal, il faut tenir compte de l'inconstance des milieux. Pfeiffer, en déclarant que son bacille ne poussait pas sur sérum, ne parlait évidemment que du sérum de cheval, puisque c'est le seul qu'il ait employé. Ce sérum de cheval a continué à donner des résultats négatifs à Elmassian et à Rosenthal. Le fait que le bacille d'Elmassian se développe sur agar-ascite ne suffit donc pas à le séparer du bacille de Pfeiffer. D'ailleurs, Pfeiffer lui-même a admis la possibilité d'arriver à cultiver son bacille sur des milieux non sanglants.

Elmassian conclut : « Nous pensons que le bacille de Pfeiffer, dont le rôle dans l'influenza n'est que très vraisemblable et ne peut être considéré comme prouvé, appartient à une espèce microbienne dont l'existence saprophytique sur les muqueuses des voies respiratoires est comparable à celle du pneumocoque. Ce microbe se multiplie et peut devenir pathogène au cours d'autres infections broncho-pulmonaires (pneumonie, coqueluche) et ainsi s'expliqueraient les constatations que nous avons pu faire. »

C'est absolument notre avis : le bacille de Pfeiffer n'est pas spécifique de la grippe. En pleine épidémie, il manque dans certains cas, par contre il peut exister seul et virulent en

dehors de la grippe. Le Dr Rosenthal va jusqu'à l'appeler le « bactérium coli des voies respiratoires ». Sur 19 cas de broncho-pneumonie infantile qu'il a examinés, 15 étaient dus au cocco-bacille. Il a confirmé par des recherches faites sur l'adulte (1) la « non-spécificité grippale du cocco-bacille de Pfeiffer »,il en faisait un microbe ordinaire de la flore pathologique du poumon. Plus tard le Dr Rosenthal l'a constaté une fois sur six dans le larynx et la trachée d'individus normaux. « C'est un saprophyte des voies respiratoires pouvant, comme les autres saprophytes, devenir pathogène. »

Le bacille de Pfeiffer a été rencontré dans les crachats des tuberculeux (Shabad) et dans la flore des cavernes (Spengler). Nous l'avons pour notre part rencontré 4 fois dans les crachats bacillaires. Chaque fois c'était chez des cavitaires avancés. Le plus souvent le Pfeiffer était associé à l'entérocoque et au staphylocoque doré.

(1) *Presse médicale* (mai 1901).

CHAPITRE III

Le Coli-bacille

Dans un prochain chapitre nous avons l'intention de montrer les rapports existant entre le pneumobacille de Friedländer et le B. coli. Ce dernier, d'autre part, est très difficile à différencier du bacille typhique et nous pensons avec G. Roux et l'école lyonnaise que bacille d'Eberth et bactérium coli ne sont que deux variétés d'un même individu. Notre opinion complète est que bacille de Friedländer et bacille typhique seraient les points extrêmes d'une chaîne dont les anneaux seraient formés par le B. lactis aerogenes, les bacilles capsulés des eaux, le coli et les paracoli-bacilles. Ce qui ne veut pas dire que ces différents micro-organismes aient des actions pathogènes semblables. Nous reviendrons sur ce point à propos du Friedländer.

G. Roux a bien établi le peu de différences qui pouvaient être invoquées en faveur de la dualité du B. coli et du B. typhique.

Mêmes caractères de coloration et de morphologie (nous en avons trouvé assez fréquemment en navettes), mêmes formes d'involution, mêmes pseudo-spores. La mobilité, très variable d'ailleurs, du coli, peut être égale ou même supérieure à celle du B. d'Eberth. Les cils du coli sont peut-être moins nombreux. Les cultures sur gélatine sont les mêmes, variété opaque et variété transparente, la première pouvant d'ailleurs se transformer et donner la seconde variété. Les cultures sur gélose sont identiques. Sur pomme de terre, le B. typhique

arrive à donner une culture épaisse, jaunâtre, tout à fait semblable à celle du bacterium coli et réciproquement il arrive souvent que le coli donne un enduit humide, sorte de vernis glacé à peine apparent, identique aux cultures-types de bacille typhique.

Les cultures en bouillon ne peuvent davantage différencier les deux microbes. Rodet et G. Roux ont observé un voile à la surface des tubes d'Eberth. Assez souvent le coli ne donne pas la réaction de l'indol (Baginski, Rodet et Roux, Widal, Malvoz, Vallet, Dunbar). Dans quelques cas exceptionnels, le bacille d'Eberth donnait la réaction.

La lactose mise à part, l'action sur les sucres est la même pour les deux bacilles. Le développement dans les liqueurs minérales est variable pour tous les deux. Ajoutons, enfin, qu'ils vivent dans les mêmes milieux et sécrètent les mêmes toxines.

Cesaris-Demel et Orlandi ont produit chez le cobaye avec des protéines du coli des intoxications analogues à celles produites par la protéine typhique. Ils ont même réussi à immuniser réciproquement cet animal avec l'une ou l'autre toxine contre l'une ou l'autre infection, colique ou typhique. « Le sérum des animaux immunisés avec et contre le B. coli ont des propriétés thérapeutiques et préventives vis-à-vis de l'infection par le bacille typhique, et réciproquement. » Ils concluent que « ni au point de vue morphologique, ni au point de vue biologique, on ne peut trouver de caractère différentiel certain entre le bacterium coli et le bacille typhique; il s'agit d'une différence de degré ».

Les véritables différences entre les deux micro-organismes sont :

1° L'action sur la lactose,

2° La culture dans le lait,

3° La réaction d'agglutination.

1° Action sur la lactose.—*Sur gélose lactosée tournesolée,*

coloration bleue avec l'Eberth, rouge avec le coli. Mais il arrive que certaines variétés de ce dernier ne font pas fermenter la lactose et ont une action nulle ou peu marquée sur la coloration des milieux.

Sur bouillon lactosé, coloration rouge avec coli et abondant dégagement de gaz. Rien de semblable avec l'Eberth, mais Malvoz a cependant observé dans un certain nombre de cultures typhiques la production de bulles gazeuses très fines et assez abondantes.

2° Culture dans le lait.— *Le coli coagule le lait, l'Eberth non.* C'est un bon caractère différentiel bien que tous les auteurs ne soient pas absolument d'accord.

Un bacille éberthiforme faisant rapidement coaguler le lait est un coli et non de l'Eberth.

3° Réaction d'agglutination. —*Quant à la séro-réaction*, ce n'est pas une réaction réellement spécifique. Il faut toujours l'employer dans des conditions bien déterminées qui permettent d'apprécier l'énergie de cette réaction.

Le coli est parfois agglutiné par le sérum typhique, surtout lorsqu'on emploie des solutions faites de sérum peu actif (Miquel et Cambier). Beco, Stern ont obtenu l'agglutination avec différents types de coli-bacilles, mais entre leur puissance agglutinante et celle du coli-bacille, il y a toujours des différences considérables. Il en est de même du bacillus enteritidis (Gruber et Duhram), du bacille de la psittacose (Gilbert et Fournier).

Le phénomène de l'agglutination a été bien étudié dans les travaux de Courmont, Bensaude, Widal, Fraenkel, Achard, Etienne, Malvoz, etc. Il n'entre pas dans le cadre de notre travail de nous y arrêter. Remarquons simplement que si pratiquement c'est un élément de diagnostic d'une grande valeur, théoriquement il ne prouve pas que l'Eberth ne soit pas un coli à virulence exaltée.

Le B. coli se rencontre dans l'appareil respiratoire, il peut y occasionner, seul ou en association le plus souvent, des pneumonies, broncho-pneumonies, pleurésies, comme le démontrent nombre d'observations; dans ce cas, la fétidité des crachats paraît caractéristique. Sevestre, qui avait remarqué les accidents broncho-pulmonaires chez des enfants ayant présenté primitivement de la diarrhée, en avait conclu que, consécutivement à l'entérite infectieuse, il pouvait y avoir une infection générale et des accidents de broncho-pneumonie. C'est la broncho-pneumonie intestinale.

Lesage l'attribue au bacterium coli qui envahit l'organisme pendant la vie et, franchissant la barrière intestinale, peut produire des lésions pulmonaires. « On trouve dans ces localisations secondaires le bacterium coli ayant ou non des propriétés pyogènes. Les complications dans le cours des entérites ressortissent donc au microbe venu de l'intestin et virulent. »

C'est la théorie septicémique de la broncho-pneumonie intestinale; le coli se trouve dans le poumon au même titre que dans les autres organes.

Marfan établit l'existence du bacterium coli dans les foyers pulmonaires. Il a ensemencé le suc des noyaux broncho-pneumoniques, ou le pus de bronches intra-nodulaires : « une fois, dit-il, nous en avons obtenu le bacterium coli pur, deux fois le bacterium coli associé à une espèce indéterminée, une fois le streptocoque pur, une fois le streptocoque associé à une espèce indéterminée... Un seul cas de broncho-pneumonie pseudo-lobaire a été examiné, le bacterium coli à l'état de pureté a été isolé dans le suc de la masse hépatisée. » Pour Marfan, l'existence des nodules péri-bronchiques prouve une infection par inhalation et non pas par la voie sanguine ou lymphatique. C'est la broncho-pneumonie descendante d'origine inhalatoire.

Gastou et Renard croient au contraire que la broncho-pneumonie est due à l'infection secondaire des microbes ordinaires inspirés. Les cas purs à bacterium coli sont très rares.

Cependant, le Dr Thiercelin a trouvé assez souvent des broncho-pneumonies intestinales à bactérium coli, et le Dr Rosenthal, qui s'est tout particulièrement occupé de la question, conclut ainsi :

« Peut-être pourtant ne faut-il pas exclure totalement le bacterium coli, et comme nous-même, avec Achalme, avons montré qu'un diplocoque banal pouvait causer des broncho-pneumonies, comme à la suite des travaux de Claisse et des leçons de Marfan, nous considérons comme évident que la broncho-pneumonie est une infection descendante, on peut admettre que des enfants contractent une broncho-pneumonie purement à bacterium coli, non par passage de l'intestin dans le poumon (ce qui ne donnerait, certes, pas de nodules péri-bronchiques), mais par inhalation d'air de la salle chargé dans ce cas de bacterium coli, comme Lesage l'a démontré. Comme conclusion, nous croyons utile de répéter qu'il serait exagéré d'éliminer le bacterium coli de la liste longue des microbes donnant des broncho-pneumonies. »

Au cours de la tuberculose, la présence du coli dans le poumon suffit à elle seule à provoquer la suppuration active des cavernes et l'intoxication de l'organisme. Charrin et Ducamps l'ont trouvé dans les cavernes plus souvent que le streptocoque. Shabad le trouve deux fois dans les crachats, six fois dans les cavernes sur 17 cas examinés; Artault de Vevey 6 fois sur 35 dans les cavernes.

Nous l'avons trouvé 8 fois dans les crachats et jamais seul chez des tuberculeux à diverses périodes de la maladie. Les cavitaires étaient en minorité.

CHAPITRE IV

Le Diplostreptocoque.

Ce n'est pas là un terme nouveau et beaucoup d'autres s'en sont servis avant nous pour désigner soit le pneumocoque, soit le streptocoque, soit l'entérocoque de Thiercelin. Mais, ce en quoi nous innovons, nous les réunissons tous les trois sous ce nom générique. Nous sommes persuadé en effet que tous les trois ne sont qu'un seul et même individu, que tous les trois ne sont pas semblables mais identiques, que leurs différences apparentes ne sont que des variations suivant le milieu auquel ils s'adaptent. Les formes de transition ont été prises pour des types distincts, on a étudié un même microorganisme à des périodes diverses de son évolution.

Pour ne pas anticiper et pour éviter les redites, nous décrirons séparément le pneumocoque et le streptocoque avec les caractères classiques qui leur ont été attribués. Nous terminerons par l'étude de l'entérocoque, qui nous préparera à notre conclusion.

1. — LE PNEUMOCOQUE

I. — Caractères classiques

Morphologie. — Coccus ovale ou elliptique, allongé en forme de grain de blé ou d'orge (Talamon), ou en forme de lancette (Fraenkel), ou en flamme de bougie (Netter). Rare-

ment il se présente en cocci sphériques et isolés. Le plus souvent ils sont accouplés deux à deux, les pointes des deux éléments tournées vers l'extérieur (Macé), ou se regardant au contraire par leur extrémité effilée et légèrement aplatie (Lippmann). Pasteur l'avait comparé à un 8 de chiffre. Parfois le pneumocoque se présente en chaînettes. Cette chaînette est composée, en général, de deux ou trois articles, chaque article représentant un diplocoque. Ces formes en chaînettes sont fréquentes dans les cultures.

La forme et les dimensions des coccus sont, du reste, assez variables, forme ovalaire et forme sphérique. Dans les formes ovalaires, la longueur peut tellement l'emporter sur la largeur qu'on a de véritables bâtonnets. Par contre il arrive que la forme arrondie, streptococcique, domine. Les chaînes sont souvent plus longues dans les bouillons (streptocoque de Gamaléia).

La caractéristique bien nette du pneumocoque consiste en une *capsule*, claire et transparente, qui l'entoure.

Elle est très évidente dans les préparations de crachats, mais pourrait faire défaut à un stade avancé de la pneumonie (Macé). Elle existe aussi dans les tissus et le sang. Elle disparaît dans les cultures, sauf dans les milieux au sérum et au sang.

Coloration. — Se colore bien par les diverses couleurs d'aniline, conserve le Gram.

Cultures. — Difficiles, surtout sur milieux solides. Pour avoir des cultures pures, il est nécessaire de faire des inoculations à la souris dans le sang de laquelle on retrouve le pneumocoque encapsulé.

Les exigences de température sont assez grandes. Le pneumocoque ne se développe bien qu'à partir de 24°. L'optimum est vers 35°. Le développement s'arrête à 42°.

Une légère alcalinité du milieu est une condition essentielle.

Sur gélatine : cultures difficiles à réaliser, il faut des milieux très fortement gélatinés (à 15 0 0 par exemple), se maintenant solides à 24°. Au bout de 36 heures, petits points grisâtres s'étendant peu. En piqûre, culture en clou.

Sur gélose : à 35°, semis de fines granulations hyalines, en gouttes de rosée (Fraenkel).

Sur bouillon : trouble uniforme, léger, puis formation d'un dépôt pulvérulent au fur et à mesure que le liquide s'éclaircit.

Sur sérum liquide : mêmes caractères que dans le bouillon.

Le sérum de lapin serait, d'après Mosny, le meilleur milieu.

Sur sérum coagulé : mince culture muqueuse presque transparente. Les colonies isolées ressemblent à celles obtenues sur gélose.

Dans le sang défibriné (Gilbert et Fournier). Le pneumocoque pousse abondamment sur le sang défibriné d'homme, de cheval, de lapin. Il garde sa capsule et longtemps sa vitalité et sa virulence. Par suite de la transformation de l'hémoglobine en méthémoglobine, le milieu devient lie-de-vin, puis jus de pruneaux, vert et jaune chamois.

Le pneumocoque pousse en profondeur et décolore le milieu, les autres germes poussent en surface et ne le décolorent pas.

Le lait est coagulé par formation d'acide formique probablement.

Sur pomme de terre : aucune végétation.

Anaérobie facultatif, son développement et la conservation de ses propriétés se trouvent bien de l'absence d'air (G. Roux, Bunze Federn).

Vitalité. — Le pneumocoque est une espèce délicate, d'une fragilité extrême. Il périt en dix minutes à 56°, il est tué

rapidement par le sublimé au millième et l'acide phénique à 2 0/0. La dessiccation le détruit facilement sur gélose et sur gélatine, la mort arrive au maximum en quatre ou cinq jours. Si l'on n'a point la précaution de réensemencer de nouveaux tubes tous les deux jours, la culture meurt. La vitalité persiste plus longtemps dans les milieux liquides. En général, les cultures en bouillon ne sont plus repiquables au bout de huit jours. Enfin le pneumocoque ne se développe jamais à la température ordinaire.

Virulence. — Très variable suivant la provenance du microbe. Dans les cultures, elle disparaît très vite, les milieux liquides ne sont plus virulents au 7e jour. Les réensemencements successifs ne donnent pas de meilleurs résultats; dès la 3e génération, il n'y a plus aucune virulence.

Or, le germe, dans l'organisme, résiste fort bien aux causes de destruction. Pasteur attribuait cette atténuation dans les cultures à l'oxygène de l'air.

Les cultures dans le vide gardent leur virulence plus longtemps, trois semaines environ. Les cultures maintenues à 42° pendant 24 heures sont inoffensives.

Dans les crachats, la virulence peut persister plusieurs mois: Lemière l'a vue persister quatre mois dans le pus d'une pleurésie purulente. Elle se conserve longtemps dans le sang de lapin. La virulence est exaltée par les passages successifs par le lapin.

II. — Milieux spéciaux.

Bezançon et Griffon ont cherché un milieu permettant au pneumocoque de se développer facilement, en conservant sa vitalité. Ils concluent de leurs recherches que ce milieu n'existe pas, la vitalité étant en raison inverse de la richesse du développement. Il faudra donc non pas un seul milieu

mais bien deux : un milieu de diagnostic et un milieu de conservation.

Le premier sera le sérum de lapin *jeune* non coagulé. On retire de la carotide de l'animal 60 à 80 gr. de sang, de façon à avoir 20 à 40 grammes de sérum.

Dans ce milieu le pneumocoque donne des résultats positifs, même dans des cas où il semblait absent et où l'inoculation à la souris était restée négative.

S'il y a d'autres germes associés au pneumocoque, celui-ci prend un développement prépondérant. C'est donc un milieu véritablement électif, mais la vitalité y est courte.

Le milieu de conservation sera le sang de chien employé liquide. On peut soit le défibriner, soit le rendre incoagulable par une injection de protéose dans les veines de l'animal, faite quelques minutes avant la saignée. Bezançon et Griffon se servent de la solution de peptone de Witt dans de l'eau salée (5 grammes par litre d'eau salée à 8 0 0), ils injectent 0,20 à 0,30 centigrammes par kilogramme d'animal.

Pour empêcher la dessiccation, on ajoute au sang soit du bouillon, soit de la sérosité d'ascite ou de pleurésie.

On peut employer, au lieu de sang de chien, celui de lapin ou de cobaye. La vitalité est plus forte lorsque l'animal est vieux, le développement est plus abondant lorsqu'il est jeune.

Dans ce milieu, le microbe est petit et la capsule est peu visible, mais sous un capuchon de caoutchouc et maintenu à 37°, il restera virulent plusieurs mois.

A 7 mois il tue la souris en 24 heures.

III. — Inoculations expérimentales.

Résultats variables, suivant les organismes, suivant la porte d'entrée, suivant le microbe.

La *souris* est le réactif du pneumocoque, l'inoculation

sous-cutanée la tue sans exception par septicémie aiguë (pneumococcie généralisée) en 12 ou 24 heures.

Peu de lésions à l'autopsie, diplocoques capsulés dans le sang, les viscères, le péritoine, la rate. Ici l'infection généralisée est de règle.

Le *rat* meurt de septicémie, mais il faut de très fortes doses de virus. L'inoculation dans les poumons donne de la pleuro-pneumonie.

Le *cobaye* est très résistant, faible action locale, pas de généralisation. Après 17 passages, Bezançon et Griffon ont amené la mort en 24 heures, il y avait à l'autopsie des ulcérations stomacales taillées à l'emporte-pièce.

Le *mouton*, résiste bien. L'inoculation intra-pulmonaire donne une pneumonie fibrineuse typique. A l'inoculation intratrachéale, l'animal résiste.

Le *chien*, résistance encore plus marquée. L'inoculation dans le poumon donne une pneumonie qui guérit.

Chez le *lapin*, septicémie rapide par inoculation sous-cutanée, comme pour la souris. L'injection dans les veines hâte la septicémie, de même que l'injection intra-trachéale. La mort est encore plus rapide par injection dans les voies biliaires (Gilbert et Dominici). L'injection intra-pulmonaire donne une pneumonie (Talamon).

Le *pigeon* est réfractaire.

La virulence s'accroît par passages à travers l'organisme animal.

Une infection générale grave ne s'obtient qu'avec un microbe très virulent.

Un microbe peu virulent ne donnera qu'une infection locale, pleurésie, arthrite, etc.

Foa et Bordoni ont établi que l'inoculation de cultures atténuées dans le poumon ne produit qu'une lésion localisée, une pseudo-tuberculose.

Les lapins qu'ils inoculèrent avec des cultures atténuées acquirent l'immunité. Netter vaccina des lapins et des souris et obtint une immunité persistante. Dans cet ordre d'idées, on doit citer les recherches de Emmerich et Fowitzki, de Fraenkel, Gabbi, Vogelius, Tournier et Courmont.

En étudiant chez l'animal les arthrites à pneumocoque, Bezançon et Griffon prouvent:

« 1° Qu'un microbe atténué dans sa virulence se localise volontiers sur les séreuses articulaires;

« 2° Que, même s'il s'agit d'un microbe virulent, la localisation se fait encore sur les séreuses articulaires, si l'organisme de l'animal a été rendu relativement réfractaire. »

Ils concluent qu'il a suffi d'apporter au terrain une modification humorale, de lui conférer une immunité partielle, mais suffisante, pour que le même virus, mortel pour les animaux neufs témoins, devienne un simple agent de lésions localisées, atténuées, articulaires.

On a essayé de vacciner les animaux contre le pneumocoque par les toxines: cultures stérilisées et chauffées (Mosny, Foa et Scabia), macérations filtrées d'organes de lapins pneumococciques (Mosny), exsudats pneumococciques humains (Netter, Klemperer, Belfanti).

IV. — Toxines du pneumocoque.

Carnot et Fournier ont tenté d'isoler la toxine pneumococcique. Leur travail est très intéressant, qu'il nous soit permis d'en dire quelques mots.

Si le pneumocoque perd rapidement dans les milieux ordinaires sa vitalité et sa virulence, c'est que: ou bien il y a un épuisement rapide du milieu nutritif, ou bien le microbe élabore des produits nocifs qui en déterminent l'auto-intoxication.

Dans le 1er cas, on doit chercher à obtenir des milieux très riches et très nutritifs, se rapprochant de l'organisme, sang, substance cérébrale que préconisent les auteurs. Celle-ci, en effet, jouit de propriétés antitoxiques et neutralisantes, de plus elle est riche en éléments nutritifs de réserve, en lécithines. Nous n'entrerons pas dans le détail de la préparation qui est exposée tout au long dans ce travail. Disons seulement que les expérimentateurs ont pu conserver divers pneumocoques vivants pendant plusieurs mois.

Dans le second cas, s'il s'agit d'une auto-intoxication, on cherchera à neutraliser l'acidité de la culture, comme le conseillent Wurtz et Mosny, ou mieux à éliminer les toxines au fur et à mesure de leur formation. C'est ce qu'ont fait Carnot et Fournier, en employant deux procédés :

1° La fixation graduelle de ces toxines au moyen de phosphate de chaux naissant au sein de la liqueur.

Pour arriver à ce résultat, on ajoute successivement à la culture quelques gouttes d'une solution concentrée de phosphate de soude, puis quelques gouttes d'une solution de chlorure de sodium.

Il se forme un abondant précipité de phosphate de chaux qui entraîne avec lui une grande partie des toxines. Une fois le liquide décanté et même après plusieurs lavages à l'eau distillée, le phosphate de chaux possède toutes les propriétés pathologiques de la toxine pure. On peut l'employer tel quel, ou le dissoudre par une trace d'acide faible qui remet la toxine en liberté.

2° La dialyse progressive de ces toxines, en se servant de cultures effectuées à l'intérieur de parois dialysables, quoique imperméables aux microbes ; les parois laissent évacuer les toxines et se renouveler les substances nutritives.

Le pneumocoque acquiert alors différentes propriétés qu'il n'avait pas dans une culture ordinaire, sur un milieu pourtant

identique : capsule, vitalité très longue. virulence persistante.

Sans entrer dans le détail de la technique, disons que le sac intérieur est un sac collodionné et l'extérieur un petit ballon ou un large tube.

Ce procédé permet de recueillir aseptiquement, dans le vase extérieur, les toxines éliminées par dyalise, très diluées, mais qu'on concentrera dans le vide.

On peut renouveler le liquide extérieur, sans toucher à la culture, on remplace l'ancien bouillon contenant la toxine par du bouillon neuf, le pneumocoque se conserve alors indéfiniment.

Expérimentation.—La toxine ainsi recueillie, les auteurs expérimentant sur le lapin ont comparé les lésions qu'elle détermine avec celles causées par le pneumocoque.

Celui-ci frappe surtout le système musculaire, c'est la caractéristique anatomique de l'infection pneumococcique, au moins chez le lapin ; chez l'homme, ce caractère est moins accentué, pourtant dès que l'infection pneumococcique est sérieuse, le myocarde est touché.

Or, les lésions musculaires, cardiaques, intestinales des infections pneumococciques se retrouvent identiquement les mêmes chez les lapins intoxiqués par la toxine, préparée comme nous l'avons vu.

La toxine est notamment nocive à petite dose pour les éléments musculaires; les effets produits par la culture et la toxine sont à assimiler.

Carnot a obtenu, par l'injection intra-pulmonaire de quelques gouttes de toxine pneumococcique chez le lapin, un bloc d'hépatisation rouge, compact et dur, avec coagulum fibrineux, etc.

Sur certains points, il y avait congestion, chez d'autre hépatisation grise, chez d'autres pneumonie épithéliale. La toxine réalise donc à elle seule les quatre types de défense

réactionnelle que l'on rencontre dans la pneumonie (pneumonie fibrineuse, hémorragique, suppurée, épithéliale).

La toxine, isolée par dyalise, concentrée ou précipitée par le phosphate de chaux, contient le véritable principe actif, cause des lésions.

V. — Rôle étiologique

Le pneumocoque est l'agent de la pneumonie où on le retrouve dans les crachats, le suc pulmonaire et le sang.

Mais si le plus souvent (66 fois sur 100, d'après Netter), il reste confiné au poumon, il n'est cependant pas de tissu ou d'appareil sur lequel ne puisse s'implanter le pneumocoque. Il provoquera des parotidites, des stomatites, des otites, des conjonctivites, des arthrites, des ostéomyélites, des péritonites.

Wolf le donne comme un des agents habituels de la méningite cérébro-spinale, plus fréquent que le méningocoque de Weichselbaum.

Sur l'appareil respiratoire, il causera des pleurésies, des broncho-pneumonies, des bronchites particulières. Netter l'a trouvé 13 fois sur 41 cas de broncho-pneumonies infantiles. On en a fait l'agent des congestions pulmonaires : maladie de Woillez, splénopneumonie de Grancher, forme pleuro-pulmonaire de Potain. Enfin il y a une infection générale à pneumocoque : la pneumococchémie (Friedländer, Talamon, Netter, Banti, Belfanti, Boulay, Bozzolo, Duflocq). Il a été trouvé six fois dans le sang sur 18 cas de pneumonie (Widal, Lemierre et Gadaud).

Le pneumocoque peut encore survenir sur un terrain déjà infecté et surajouter son action nocive à celle du premier germe, réciproquement une infection secondaire vient souvent se greffer sur la pneumococcie du début.

2. — LES STREPTOCOQUES

Il est bien difficile ici de donner une description classique du streptocoque qui ne soit pas forcément théorique et schématique. L'étude des différents types décrits par nombre d'auteurs nous ferait immédiatement entrer dans le vif de la question, ce que nous ne voulons faire qu'après avoir exposé les caractères classiques du streptocoque, tels qu'on les trouve relatés dans les traités de bactériologie. La revue rapide des divers streptocoques, aboutissant à la théorie de l'unité, nous servira de transition pour passer à l'étude de l'entérocoque.

Nous allons donc, comme pour le pneumocoque, étudier d'abord les caractères classiques.

I. — Caractères classiques

Morphologie. — Microcoques, rarement isolés ou unis deux à deux, formant le plus souvent des chaînettes plus ou moins longues et flexueuses, ayant de 3-5 à 30-40 éléments. Les cocci sont arrondis, ceux des cultures jeunes ovalaires, parfois leur grand axe est vertical. Dans le sang et le pus, les chaînettes sont courtes, elles peuvent être très longues dans les bouillons bien nutritifs.

Dans les vieilles cultures, les éléments sont petits, dans les cultures jeunes, certains cocci interposés dans la longueur de la chaîne ou aux deux extrémités sont beaucoup plus volumineux que les autres (arthrospores de certains auteurs). Un même streptocoque peut présenter des formes très différentes ; la taille des articles est souvent très irrégulière (Macé). Enfin, d'après Marmorek, la forme des grains est toujours absolument ronde et régulière.

Le streptocoque n'est pas absolument immobile, il est doué d'un petit mouvement d'oscillation sur place (Achalme).

Coloration. — Se colore très facilement aux diverses couleurs d'aniline, reste coloré par la méthode de Gram.

Cultures. — Anaérobie facultatif, conserve plus longtemps ses propriétés à l'abri de l'oxygène.

Se cultive lentement à 15 ou 20°, plus vite à l'étuve, optimum à 37°. Il ne se développe plus à 47°. Il pousse mal dans les milieux un peu acides, mieux dans les milieux additionnés de sérum ou de sang.

Dans le bouillon. — Neutre ou alcalin, il se cultive bien.

Tantôt il se forme sur les parois du vase un piqueté blanchâtre, léger, puis plus dense, adhérent au vase. Il se produit au bout de huit jours un sédiment floconneux et le liquide redevient clair.

Tantôt le liquide se trouble uniformément, s'éclaircit au bout de deux ou trois jours, ou reste trouble.

Dans les deux cas, le bouillon devient rapidement acide et les cultures périssent vite. On peut les conserver plus longtemps en additionnant le bouillon de craie.

Il faut réensemencer souvent.

Sur gélatine. — Au bout de 36 ou 48 heures, petites colonies punctiformes transparentes, finement granuleuses et dont le développement s'arrête de bonne heure (en 4 ou 5 jours).

En piqûres, mince auréole autour du point d'inoculation, ou petit point blanc proéminent en tête d'épingle.

Dans l'épaisseur, petites sphères blanches isolées.

En stries, colonie muqueuse, blanche, transparente sur les bords. Parfois les colonies reproduisent l'aspect de certaines feuilles (frondes de fougères ou feuilles d'acacia).

Mort rapide.

Sur gélose. — En stries : à 30 ou 45° : petits mamelons blancs à centre plus opaque que les bords, pouvant confluer et former une bande grisâtre, affectant parfois la forme d'une feuille, comme sur la gélatine.

En frottis, après 8 à 10 heures à 37°, petites gouttes grisâtres hyalines.

Sur sérum liquide. — Aspect des cultures en bouillon, la vitalité et la virulence s'y conservent plus longtemps.

Sur sérum coagulé. — Grains de semoule.

Sur pomme de terre. — Développement sans culture apparente à l'œil nu.

Dans le lait. — Apparition au bout de 4 ou 5 jours d'un centre de coagulation dans la partie la plus déclive de la culture (Achalme), puis invasion de toute la masse.

La caséine se rétracte et abandonne un liquide limpide. Cette coagulation est tantôt rapide, tantôt très lente ; elle peut même manquer complètement.

Vitalité. — Se conserve mal au contact de l'air. En bouillon, il n'est plus repiquable au bout de huit jours. Sur gélose, la vitalité s'éteint vite, même avec un réensemencement journalier. Les cultures sur les milieux les plus favorables peuvent ne plus rien donner après huit jours. Il est très sensible aux élévations de température, il est tué en dix minutes à 52°, instantanément à 100 degrés. Il résiste très peu aux antiseptiques même faibles.

Virulence. — Elle est variable et s'atténue très vite dans les cultures. Le froid et l'absence d'oxygène la conserveraient plus longtemps.

Marmorek a cherché un milieu se rapprochant le plus de l'organisme humain. Le sérum, tel qu'il sort de l'organisme, n'est pas un milieu favorable.

Marmorek l'a modifié en associant à deux parties de sérum humain une partie de bouillon de bœuf peptonisé à 1 0/0. Il a employé aussi le liquide d'ascite dans la proportion d'une partie pour deux parties de bouillon. Les résultats ne sont pas aussi bons avec ce dernier mélange qu'avec le premier.

Marmorek a aussi employé les sérums d'âne, de mulet, de

cheval. Aucun ne donne d'aussi bons résultats que le sérum humain.

Tous ces milieux sont excellents pour conserver au streptocoque sa virulence (avec le sérum humain, un cent milliardième de centimètre cube suffit à tuer un lapin), mais ils ne l'augmentent point.

De plus, des cultures sur gélose, vieilles de 6 à 8 mois et paraissant mortes, se montrent vivantes et pullulent dans le bouillon-sérum.

La virulence sera exaltée par les passages successifs et répétés sur l'animal.

II. — Toxines

Roger a isolé une toxine précipitable par l'alcool, agissant principalement sur la circulation et détruite à 100°. Il a démontré que les cultures, chauffées à 110° ou 120°, possédaient une action vaccinante.

Marmorek, remarquant l'arrêt que subit la multiplication du microbe dans son propre filtrat, attribua à cette cause la pauvreté des cultures en toxine. En ajoutant de l'extrait de bouillon à la culture, on obtenait une quantité de toxine assez considérable. Marmorek obtint un milieu offrant en abondance des substances nutritives au microbe (bouillon de viande peptonisé additionné de leucine et de glycocolle). Le streptocoque pousse parfaitement dans un tel milieu et dans le filtrat de cette culture âgée de 3 ou 4 jours. Le liquide fournit ainsi une provision continue de toxines.

Marmorek, avec un streptocoque à virulence très exaltée, cultivé en bouillon-sérum, obtient, après avoir tué le microbe par le chauffage, une toxine qui tue le lapin en 24 à 30 heures, à la dose d'un centimètre cube.

III. — Inoculations expérimentales

Le *lapin* est très sensible. L'inoculation sous-cutanée à l'oreille donne, tantôt un simple érythème, tantôt une plaque érysipélateuse, tantôt un phlegmon, tantôt une septicémie généralisée, suivant la virulence du microbe employé. L'inoculation intra-veineuse tue l'animal en 24 heures ou davantage.

L'injection intra-péritonéale est très active.

La *souris* est également très sensible.

Les *cobayes*, les *rats* et les *chiens* moins.

Enfin il est un fait très intéressant. Il est possible de renforcer la virulence d'un streptocoque atténué, en inoculant celui-ci en même temps que la culture d'un autre microbe ou ses toxines : B. prodigiosus (Roger, Monti), B. d'Eberth (Vaillard et Vincent), proteus vulgaris, bacille de Löffler (Roux et Yersin). Achalme a eu des effets semblables avec de la peptone putréfiée. Macé a observé des phlegmons diffus à terminaison rapidement mortelle, dans lesquels le streptocoque était associé au B. Zopfii et au proteus.

Immunité et sérothérapie. — Roger a immunisé des lapins par les cultures chauffées. Marmorek se sert de cultures vivantes à doses d'abord très minimes.

Nous n'entrerons pas dans les détails des expériences dont on trouvera l'exposé dans les *Annales de l'Institut Pasteur*.

IV. — Rôle pathologique

Le streptocoque joue un rôle prédominant dans la pathologie infectieuse. Il attaque tous les organes et tous les tissus. Il sera tantôt le facteur principal, tantôt un simple associé. Il cause des abcès, des ostéomyélites, des arthrites, des angines, des méningites, des endocardites, des angiocholites,

la septicémie puerpérale, l'infection purulente, la phlegmatia alba dolens (Widal), des pneumonies, des pleurésies purulentes.

Associé, il vient compliquer la tuberculose, la pneumonie, la typhoïde, la grippe, les fièvres éruptives, la diphtérie.

Disséminé partout, il récupère sa virulence, sans que jusqu'à présent on en ait vu la raison.

V. — Différentes variétés de streptocoques

On en trouve une bonne étude dans la thèse de Legros.

Nous signalerons les principaux :

Streptococcus pneumoniae de Weichselbaum (1886). — Trouvé 21 fois sur 129 cas de broncho-pneumonie lobaire ou lobulaire, primitive ou secondaire. Il était isolé ou associé au pneumocoque lancéolé.

Sur gélose, il donne tantôt de petits points très tenus, tantôt une *bande de couleur blanc jaunâtre*, à bords festonnés, épaisse à sa périphérie. L'aspect des cultures est bien différent de celui des cultures du streptocoque pyogène.

Morphologiquement, ce sont des chaînettes de diplocoques ajoutées bout à bout.

Streptococcus lanceolatus Pasteuri (Gamaleia, 1888). — Gamaleia, étudiant l'étiologie de la pneumonie fibrineuse, trouve un microbe présentant la forme typique du *grain d'orge* et entouré d'une *auréole claire*. Il se groupe par paires et souvent en petites chaînes faites de deux, trois ou quatre paires. Il ne se cultive pas sur gélatine et très mal sur gélose ; il trouble les bouillons de culture.

Il prend le Gram.

Son inoculation au lapin produit une maladie septique rapidement mortelle, sa virulence s'atténue facilement.

Dans le sang de la souris ou du lapin morts de septicémie

les microbes se présentaient sous *forme de simples coccus* (non en diplocoques) et sans capsule.

Streptocoque de la méningite cérébro-spinale épidémique de Bonome (*1889-90*). — Il se présente dans l'organisme sous la forme de microcoques, grands, ronds ou ovales, immobiles, isolés ou réunis deux à deux, parfois en chaînettes dont chaque élément n'a pas toujours la même grosseur. Lorsqu'ils étaient réunis deux à deux, les microcoques affectaient la forme d'un point d'exclamation. On les trouvait dans l'exsudat de la pie-mère et dans les tissus pulmonaires.

En cultures :

Le bouillon peptoné, après 24 ou 48 heures à 37°, avait une légère opalescence. En agitant le tube, on voyait un tourbillon de flocons gris blanchâtres qui étaient formés par de longues chaînettes entremêlées. Ces chaînettes sont immobiles; le bouillon ne se développe pas à la température ordinaire, la réaction est acide.

Sur agar, après 24 à 48 heures à 37°, colonies très fines, les colonies superficielles sont rondes, en grain de mil, transparentes ou opalescentes, les colonies profondes sont plus petites, ce sont des grains de sable de coloration grisâtre.

L'examen microscopique montre de longues chaînettes d'éléments sphériques.

En strie, sur agar, bande d'un 1/2 à 1 millimètre de large et sur toute la longueur de la strie.

Par piqûre, au bout de 24 heures, mince voile grisâtre réticulé et granuleux tout le long du canal, mais rien à la surface.

A l'examen, on voyait des chaînes longues et ondulées.

Ces caractères permettent à Bonome de différencier son streptocoque du diplocoque de Fraenkel et du méningocoque de Foa et de Bordoni Uffreduzzi et de tous les autres streptocoques.

Sur l'agar glycériné, le développement est pareillement régulier jusqu'au second jour, les microcoques conservent la même disposition en chaînettes, les uns sont très grands, ovales, triangulaires, les autres sont très petits.

Sur gélatine, de 18 à 20°, aucun développement. Il en est de même sur sérum et sur pomme de terre.

Les cultures sur agar, laissées pendant huit jours à 37°, pâlissent, perdent leur virulence et bientôt ne sont plus visibles. Le transport d'une culture est possible jusqu'à la 5e ou 7e génération, si on le fait tous les deux jours. Ensuite la culture est épuisée.

Si on laisse la culture sur agar à la *température ordinaire* (après avoir été laissée à 37° pendant 24 heures), elle ne perd pas sa virulence.

Que la culture provienne du sang ou de l'exsudat, qu'on la laisse se dessécher pendant 10, 15 ou 35 jours et qu'on la mêle à la terre stérilisée, les microcoques peuvent se développer de nouveau, quand on la transporte dans un milieu nutritif convenable et à la température voulue, et exercer son action pathogène à l'égard des animaux.

Le manque d'oxygène n'influe en rien sur le développement.

Les injections de matières fraîches ou de cultures pratiquées chez le lapin donnent des résultats variables. Dans le sang et l'exsudat péritonéal, on trouve de *belles chaînettes encapsulées*, ce qui n'a jamais été observé chez l'homme, dit Bonome, à l'examen direct.

Streptocoque de Vincenzi (*1890*). — Il présente ceci de particulier qu'il *liquéfie la gélatine.*

Streptocoque de Prudden (*1889*). — Il revêt parfois dans les cultures la forme en diplocoque. Ses colonies sont en gouttes de rosée. Il conserve sa vitalité et sa virulence pen-

dant une période très longue. Les autres caractères sont ceux des streptocoques classiques.

Streptocoque de Bourges et Wurtz (*1890*). — Trouvé dans des angines pseudo-membraneuses. Dans le sang du cœur des animaux inoculés, il se présente souvent en diplocoque, dans les cultures en chaînettes non homogènes. Après passage, dans le sang, il a une forme allongée, bacillaire.

Il donne sur la gélose une traînée blanche. Il meurt en 6 à 11 jours.

Streptodiplocoque de Barbier (*1892*). — Sur cultures solides, c'est un diplocoque immobile, non capsulé. En bouillon, ce sont des chaînettes de diplocoque. *Il se décolore par le Gram.*

Streptocoque de Doléris et Bourges (*1893*). — Agramien comme le précédent.

Streptocoque de la salive Veillon (*1894*). — En diplocoques dans la salive. Dans les cultures : chaînettes irrégulières, non homogènes. Il donne sur pomme de terre des cultures apparentes.

Streptocoque Tenuis Veillon. — Plus petit que l'espèce précédente, en diplocoques et en courtes chaînettes. Il peut se confondre avec le pneumocoque, mais n'est jamais encapsulé, ni virulent.

Streptocoque d'Etienne (*1899*). — Se décolore par le Gram.

Streptocoque encapsulé de Le Roy des Barres et Weinberg (*1899*). — Trouvé dans un cas de septicémie. A l'autopsie, il est impossible de savoir s'il s'agit d'un pneumocoque ou d'un streptocoque.

Sur bouillon et sur bouillon-ascite, il se forme un gros flocon qui tombe au fond du liquide qui redevient clair.

Sur gélatine, il pousse, mais lentement et mal.

Il pousse assez mal sur sérum liquide.

Sa vitalité est très grande : les auteurs ont obtenu des cultures avec des tubes laissés pendant quatre mois à la température de la chambre.

La capsule était variable.

Un millième de centimètre cube de culture en bouillon-ascite tuait le lapin de septicémie avec épanchement hémorragique dans le péricarde.

Le sérum de Marmorek immunisa les animaux.

Aussi les auteurs concluent-ils au streptocoque.

Streptocoque Cottet et Tissier (*1900*). — Isolé dans un cas de diarrhée légère chez un nouveau-né, dans un cas d'infiltration d'urine et dans un cas de cystite purulente.

Il se présente sous la forme de petits diplocoques ou cocci régulièrement arrondis, offrant la particularité de se décolorer par le Gram.

En bouillon, on obtient de courtes chaînettes.

Sur gélose, colonies blanchâtres, opalines, transparentes. Le lait se prend en masse.

Il est anaérobie facultatif.

Streptocoque de Leukowicz (*1900*). — Sa particularité est qu'il est strictement anaérobie. Le Dr Rosenthal a également trouvé (1902) un streptobacille fusiforme anaérobie gardant le Gram, repiquable tous les 6 à 8 jours, ne se développant bien qu'uni à un autre micro-organisme.

VI. — Unité des streptocoques

On voit que ces variations innombrables dans la morphologie, les cultures, la vitalité, etc., nous éloignent quelque peu de la description du streptocoque que nous persistons à croire schématique.

En présence de ces différences parfois si grandes, nombre d'auteurs ont tenté une classification des streptocoques, fai-

sant une espèce nouvelle de chaque individu dont un ou plusieurs caractères ne correspondaient pas avec ceux du streptocoque dit type.

Les uns ont pris pour base la morphologie.

Behring et Lingelsheim reconnaissaient deux espèces de streptocoques, l'un long, l'autre court. Les longs ne troublent pas les bouillons et se développent sur les parois, de plus ils sont virulents. C'est l'espèce « streptococcus longus » ou « conglomeratus » (Kurth).

Les courts donnent des cultures louches et sont peu nocifs, c'est le « streptococcus brevis ».

Bourges et Wurtz ont décrit des streptocoques à grains inégaux. Marot distingue ceux dont le grand axe est perpendiculaire. On a classé les grains renflés, lancéolés, à crosse terminale (Babès et Proca).

D'autres se sont servis des différences de culture.

Ils ont créé des espèces différentes suivant que le bouillon était clair au bout de 24 heures à 37° avec des grains flottants dans le liquide ou accolés à la paroi et un léger dépôt granuleux (type de l'érysipèle); suivant que, dans ce bouillon clair, le dépôt était muqueux, visqueux (Barbier) ou floconneux; suivant que le dépôt était plus ou moins abondant (Marot, Pasquale); suivant que le bouillon était trouble, avec un dépôt (Doléris et Bourges), ou non (Meunier).

Sur gélose, Veillon insiste sur l'aspect différent des cultures. Les colonies du streptocoque de la salive présentent un aspect opalin et bleuté que n'aurait pas le streptocoque pyogène. Le S. tenuis donnerait des colonies à peine visibles.

On a considéré la grosseur des colonies (Barbier), leur coloration blanche (Meunier), ou jaune (Pasquale, Hartmann).

On a distingué les streptocoques qui ne coagulent pas le lait et ne cultivent pas sur pomme de terre de ceux qui coagulaient et donnaient une culture.

Legros admet dix groupes de streptocoques :

1° Les non pathogènes ;

2° Les pathogènes ;

3° Les mobiles ;

4° Les immobiles ;

5° Ceux qui ne prennent pas le Gram ;

6° Ceux qui donnent une culture sur pomme de terre :

7° Ceux qui liquéfient la gélatine ;

8° Ceux qui se présentent en diplocoques ;

9° Les encapsulés ;

10° Ceux qui affectent la forme staphylococcique.

Nous cesserons cette énumération fastidieuse et nous mettrons les choses au point, en montrant que toutes ces classifications sont illusoires.

Le streptocoque de l'érysipèle peut être pyogène et le streptocoque du pus peut être érysipélateux.

Un des streptocoques de Marmorek, très virulent, laisse le bouillon parfaitement clair et se dispose en longues chaînettes. Après avoir été inoculé successivement à plusieurs souris, il trouble le bouillon et se cultive en courtes chaînettes, sans cesser d'être meurtrier.

Des streptocoques en longues et courtes chaînettes se retrouvent dans un même tube de culture. Toujours dans le même tube, les uns sont à grains fins, les autres à grains volumineux. Dans une même chaîne tous les éléments pourront avoir le même diamètre, dans une autre seront intercalés des grains petits et des grains volumineux.

La forme diplococcique, considérée par Barbier comme la caractéristique d'une classe, correspond à une phase de développement (Bezançon et Widal), aussi la rencontre-t-on dans toutes les variétés de streptocoques. Dans la même culture, certaines chaînes seront formées de diplocoques, d'autres de microcoques.

Lemoine a examiné 42 streptocoques d'origines diverses. « D'une façon générale, dit-il, les divers streptocoques, quelle que soit leur origine, ont présenté, pour un même échantillon, des formes fort variables, tant dans la longueur des chaînes que dans la constitution des éléments de cette chaîne. »

Dans les cultures jeunes c'étaient des éléments arrondis et réguliers, dans les vieilles cultures il y avait des déformations de toutes sortes sur des grains faisant partie d'une même chaînette : augmentation de volume, allongement en coccobacille (1). Arloing décrit même une forme bacillaire.

Les formes irrégulières des angines récupèrent la forme régulière après passage au lapin.

Marmorek a montré qu'il suffisait d'un changement dans la composition du milieu de culture pour modifier la grosseur des articles d'un même streptocoque.

Enfin, dans les vieilles cultures, il n'est pas rare de rencontrer des grains irréguliers difficilement colorables.

L'aspect des cultures d'un même échantillon présentera de multiples variations.

Le trouble du bouillon pourra être le fait d'une espèce qui ne le troublait pas auparavant. Il en est de même pour le dépôt.

Sur agar, certains streptocoques qui ont donné des cultures transparentes ont commencé par donner des colonies bleutées blanchâtres, opalines. Certaines, d'un même échantillon, ont un centre opaque ou non, sont tantôt fines et transparentes, tantôt étalées et de couleur bleutée. « Ces aspects tiennent souvent, disent Bezançon et Widal, au mode d'ensemencement. Ils se transforment les uns dans les autres. Un streptocoque isolé d'une plaque de lymphangite donnait à la surface de la gélose de grosses colonies blanchâtres, crémeuses, ayant

(1) Disons tout de suite que, dans le travail de Lemoine, il s'agit, le plus souvent, de l'entérocoque.

l'aspect des cultures du staphylocoque blanc. Après de nouveaux passages, il fournit de petites colonies ayant l'aspect habituel. »

Sur pomme de terre, les colonies, sont exceptionnelles et disparaissent rapidement. Lemoine y a vu se développer en amas le streptocoque de l'érysipèle. Il reprenait en bouillon la forme primitive.

(Dans un litre de bouillon ensemencé, on faisait un prélèvement tous les mois pour la culture sur pomme de terre. Au cours du 6e et du 10e mois, absence de toute culture.)

Avec le lait, les résultats sont très variables. Un lait de même provenance coagule en plus ou moins de temps, ou ne coagule pas.

Dans le travail de Lemoine, le lait a été tantôt alcalin, acide, neutre. Aucun des 8 streptocoques de l'érysipèle ne l'a coagulé. Tous les autres streptocoques l'ont acidifié. Un l'a coagulé.

Un autre streptocoque de Lemoine, provenant d'une angine pseudo-membraneuse, s'est décoloré par le Gram. Or, il le reprenait en bouillon. Pour un autre, c'était l'inverse : agramien dans le bouillon, il devenait gramien une fois qu'il était mis sur gélose.

Enfin, comme le fait remarquer Marmorek, la différence d'action sur les animaux ne peut servir à établir des espèces variées de streptocoques. « Chaque streptocoque produit indifféremment toute la série des maladies streptococciques ; les accidents qu'ils causent dépendent de la porte d'entrée et surtout de leur virulence. En effet, exaltez suffisamment l'activité d'un streptocoque qui ne faisait d'abord que des abcès, il donnera l'érysipèle, l'infection purulente et la septicémie à marche rapide. Tous les streptocoques d'origine humaine, devenus suffisamment virulents, donnent aux animaux la même infection rapidement mortelle. »

Marmorek, avec des streptocoques de sources diverses et d'activités très différentes, exaltés par passage aux animaux et culture en bouillon sérum, tuaient tous de la même façon par septicémie suraiguë.

Marmorek établit ensuite que tous les streptocoques, quels qu'ils soient, secrétaient l'hémolysine,qu'aucun streptocoque ne pousse dans son propre filtrat, ni dans celui d'un autre streptocoque. Il n'y a exception que pour ceux de la scarlatine et de la gourme. D'ailleurs ceux-ci ne se développent que faiblement et constituent une gamme ascendante.

Enfin, pour Behring, Knor, Marmorek, un animal immunisé contre une espèce streptococcique l'est également contre les autres espèces de streptocoque.

Mery croit au contraire que le sérum de Marmorek ne permet pas de résister à l'injection de streptocoques différents.

En résumé, on ne peut tirer des propriétés des streptocoques la notion d'espèces différentes.

Bezançon et Widal précisent ainsi leur opinion : « Sans vouloir conclure que tous les microbes en chaînettes sont des microbes d'une seule et même espèce, tout en admettant qu'à côté de l'espèce streptocoque, il puisse exister d'autres organismes ayant des caractères semblables et cependant d'espèces différentes, nous estimons que, de même qu'on a identifié le streptocoque de l'érysipèle et celui de la suppuration, de même on doit identifier le streptocoque de la bouche normale et les divers streptocoques pathogènes... Ce sont des races transformables d'une seule et même espèce. Pour le streptocoque, comme pour le staphylocoque, le pneumocoque et le coli-bacille, c'est la même espèce microbienne qui, saprophyte vulgaire de nos téguments et de nos cavités naturelles, est capable de récupérer sa virulence et de devenir l'agent d'infections locales ou générales, primitives ou secondaires. »

Notre opinion n'est pas tout à fait semblable, nous pensons que, non seulement tous les streptocoques sont d'une seule et unique espèce, mais encore que cette espèce elle-même n'en est pas une. Ce n'est qu'une variante de l'espèce « diplostreptocoque ». Si nos milieux de culture modifient parfois considérablement les propriétés de ce germe, combien l'organisme, milieu beaucoup plus complexe, lui fera-t-il subir de transformations.

Déjà nous avons vu que le streptocoque de Gamaleia, celui de Bonome, celui de Leroy des Barres et Weinberg sont plus près du pneumocoque que du streptocoque classique.

Et l'idée qui vient de suite, en présence de tous les efforts déployés pour l'unité des streptocoques, c'est qu'il était plus logique de rattacher les streptocoques au pneumocoque qu'à un streptocoque schématique. Cependant certaines différences semblaient capitales. L'entérocoque vient mettre tout le monde d'accord et donner satisfaction aux plus difficiles.

3. — L'ENTÉROCOQUE DE THIERCELIN

Le microorganisme désigné par le Dr Thiercelin sous le nom d' « entérocoque », qui rappelle son origine, avait été vu certainement par nombre d'observateurs. Mais c'est Thiercelin qui le premier en a fait une étude complète et approfondie.

Auparavant Escherich, dès 1886, décrit dans le méconium et les selles des nourrissons un microbe formé de cocci ovalaires, prenant le Gram, ne liquéfiant pas la gélatine, coagulant le lait.

Ce « micrococcus ovalis », comme il l'appelle, anaérobie facultatif, se présentait tantôt en chaînettes, tantôt en amas.

Le streptocoque trouvé par Weichselbaum en 1886, et que

nous avons décrit plus haut, est certainement l'entérocoque qui donne en effet parfois des cultures staphylococciques.

Le streptocoque encapsulé de Gamaleia (1888) n'est pas un streptocoque et diffère quelque peu du pneumocoque. Il en est de même de celui de Bonome (1889), sur lequel nous nous sommes déjà suffisamment étendu.

Les streptocoques de Prudden, de Bourges et Wurtz (1890) sont des entérocoques.

Marot (1892) a étudié deux streptocoques de la bouche qui s'en éloignent peu.

Ortner, en 1893, dans 61 cas de phtisie pulmonaire, trouve dans les foyers de broncho-pneumonie un microcoque très variable dans ses caractères et qui, dit-il, n'est pas le pneumocoque. Il le nomme le « micrococcus pneumoniae ». Ortner trouve qu'il présente tous les intermédiaires entre le pneumocoque type et le streptocoque type.

Veillon (1894) décrit le streptocoque de la salive et le streptocoque tenuis qui ne se différencient guère du diplocoque de Thiercelin.

Il en est de même du « micrococcus asper » de Siebert trouvé dans les brosses à cheveux.

Le « diplococcus albicans » de Unna et Tommasoli présente des colonies jaunâtres comme le streptocoque de Weichselbaum et possède tous les caractères de l'entérocoque.

Tavel et Krumbeim, la même année, dans un cas de broncho-pneumonie chez un enfant atteint de rougeole, décrivent un microbe encapsulé qu'ils ont trouvé dans une vésicule du doigt. « Dans les cultures, les formes en diplocoques sont rares, et, ce qui abonde, ce sont les courtes chaînettes. » Certaines étaient capsulées dans les cultures. De plus le microbe poussait à la température de la chambre et pouvait être repiqué après deux ou trois mois. Il coagulait le lait et donnait sur gélatine des colonies semblables à celles du staphyloco-

que. Libman, Booker, Hirsch, en 1897, étudient un saprophyte de l'intestin qui se présente tantôt en diplocoque, tantôt en streptocoque, garde le Gram et se développe bien en anaérobie.

En 1898, Bezançon et Griffon étudiant le méningocoque lui trouvent tellement de caractères mixtes qu'ils l'appellent pneumostreptocoque.

Le 17 février 1899, Thiercelin et Rosenthal relatent un cas de méningite cérébro-spinale où ils ont trouvé dans le sang et le pus un diplocoque présentant l'aspect du pneumocoque, mais ne coagulant pas le lait, végétant mal en anaérobie et se développant bien sur gélatine à la température de la chambre (15°).

On nous permettra de reproduire une partie de cette intéressante observation.

Le pus coloré au violet simple, ou Ziehl dilué et par la méthode de Gram, montre qu'il existe entre les leucocytes une quantité considérable de microbes se présentant sous la forme de coques isolés, de chaînettes de deux éléments, mais surtout de diplocoques. Tous ces éléments sont entourés d'une capsule très apparente. Les grains qui les constituent sont, les uns arrondis, quelques-uns irréguliers, mais la majorité est formée de diplocoques nettement lancéolés *et dont l'aspect rappelle de tous points celui du pneumocoque de Talamon.* Ces microbes sont en dehors des cellules et gardent le Gram. A côté d'eux, on voit, en dehors des cellules, des microbes présentant exactement le même aspect et qui ont été décolorés par le Gram : ce sont les mêmes microbes, à l'état de cadavre. Enfin à l'extérieur de nombreux leucocytes on trouve des microbes, quelquefois en grand nombre, se présentant sous la forme de grains isolés et de diplocoques, avec ou sans capsules : de ces formes microbiennes, les unes ont gardé la coloration violette, d'autres ont été décolorées par le Gram.

Le sang examiné sur lamelles nous a montré quelques rares diplocoques lancéolés, encapsulés.

1° Cultures aérobies. — Voici les résultats dans les différents milieux.

Bouillon. — Le bouillon au bout de vingt-quatre heures est très foncé, même trouble. Au bout de quarante-huit heures, la masse s'est éclaircie, mais au fond du tube on voit un dépôt formé, non par un fin dépôt comme le pneumocoque, ni par un gros grain comme le streptocoque, mais par des flocons.

Par agitation, on ne peut les redissoudre dans le bouillon et ils retombent au fond du tube.

Dans les cultures de trois à quatre jours, les flocons deviennent de plus en plus volumineux.

Au microscope, la culture de vingt-quatre heures se présente sous l'aspect de diplocoques lancéolés, prenant le Gram, avec quelques coccus isolés et quelques chaînettes de deux à trois diplocoques.

Après quarante-huit heures, on trouve surtout des chaînettes formées de deux à six diplocoques. Le bouillon est pauvre en microbes, mais les flocons sont formés de chaînettes qui commencent à se grouper en amas. Au bout de quelques jours, on trouve des chaînettes très longues, où le groupement par paires n'est plus aussi bien marqué et des amas de chaînettes rappelant les amas de bacilles d'Eberth agglutinés. Dans les premières cultures sur le bouillon, ainsi du reste que dans les premières sur agar, le microbe gardait sa capsule. Elle disparut dans les cultures suivantes faites sur ces milieux.

Gélatine. — En strie et en piqûre, nous avons obtenu des cultures à la température de notre laboratoire (15°). Ces cultures ont présenté l'aspect des cultures sur agar, que nous allons décrire.

Gélose. — Ensemencé dans le liquide de condensation du fond du tube, que l'on incline ensuite pour qu'elle recouvre toute la surface, le tube d'agar montre en vingt-quatre heures sa surface recouverte d'une multitude de petits points transparents, en gouttelettes de rosée, donnant l'apparence d'une culture très riche de pneumocoques. Les jours suivants, les petits points deviennent plus apparents légèrement opaques, et on obtient un aspect de culture de streptocoques. Dans les cultures faites avec le sang du bras, le tube de gélose présentait déjà au bout de vingt-quatre heures ce dernier aspect.

L'ensemencement en strie donne un ruban couvert de cultures ayant l'aspect que nous venons de décrire.

Sérum humain liquide. — Dans les premiers ensemencements, le sérum donne de belles cultures légèrement troubles en vingt-quatre

heures, avec formation de flocons le deuxième jour. L'examen sur lamelles montre des coques, diplocoques et des chaînettes de diplocoques nettement capsulés. Mais les réensemencements se sont montrés pauvres, et le sérum humain liquide (liquide pleurétique et ascitique) nous a paru être un milieu inférieur au bouillon ordinaire.

Sérum de lapin jeune. — Ce sérum est légèrement trouble au bout de vingt-quatre heures. Les jours suivants, il ne se forme pas de flocons. A l'examen, on voit des coques, diplocoques. Tous les microbes sont nettement capsulés.

Lait. — Le lait n'est pas coagulé, la culture reste pauvre.

Pomme de terre. — A l'œil nu, on croirait la culture négative, c'est à peine si la surface de la pomme de terre a un aspect légèrement vernissé, mais par raclage on obtient des chaînettes superbes formées d'un à quinze diplocoques lancéolés. Le groupement par paires est évident.

Les cultures sur ces différents milieux ont donné au bout d'une semaine des réensemencements positifs. Mais l'examen sur lamelles montre qu'à cette époque le microbe se présente surtout sous la forme de chaînettes à grains irréguliers et inégaux.

2° Cultures anaérobies. — Des cultures anaérobies ont été faites sur les différents milieux liquides, lait, bouillon, sérum, d'après la méthode de la trompe à eau, et sur gélose sucrée, d'après la méthode que Veillon a décrite récemment.

Dans aucune culture anaérobie, nous n'avons trouvé d'autre espèce microbienne que le méningocoque.

Toutes les cultures anaérobies sont restées pauvres et les examens sur lamelles nous ont montré au microscope des formes microbiennes inégales, irrégulières, prenant mal les réactifs colorants. Les tubes de bouillon et de sérum se troublent en vingt-quatre heures; il ne s'y forme pas de flocons au bout de quarante-huit heures comme dans les cultures aérobies. Dans le tube de Veillon, les colonies, nombreuses à la partie supérieure du tube, deviennent plus rares dès qu'on atteint la partie moyenne.

Cependant, après rentrée de l'air dans les tubes, nous avons vu les cultures reprendre les caractères des cultures aérobies et les réensemencements, même après une semaine, ont été nettement positifs. Donc *il végète mal en culture anaérobie.*

3° Etude expérimentale. — Nous avons pratiqué des inocula-

tions au cobaye, à la souris (1) et au lapin. Nous avons obtenu des résultats positifs dans tous nos cas chez ces dernières espèces animales par injections sous-cutanées.

Les auteurs concluent ainsi :

« Nos recherches nous ont montré quelques points intéressants que nous résumons ici :

Tout d'abord, dans le pus méningien, les microbes existaient surtout en dehors des leucocytes ; mais d'autres étaient manifestement intracellulaires.

Le diplocoque que nous avons trouvé en dehors des cellules blanches est bien celui que Bonome a décrit sous le nom de « streptococcus meningitis capsulatus » et que différents auteurs, et en particulier Netter, ont étudié. Quant à celui qui existait dans l'intérieur des leucocytes, nous croyons pouvoir affirmer que c'est le même microbe qui a pénétré dans la cellule et qui, dans certains cas, y a subi des altérations qui ont modifié sa forme et sa réaction en présence des matières colorantes.

Parmi les microbes vus dans les leucocytes, certains, en effet, avaient l'aspect et la coloration des microbes intracellulaires, c'est-à-dire qu'ils se présentaient avec l'aspect de diplocoques lancéolés et capsulés et prenaient le Gram ; d'autres, au contraire, se présentaient sous la forme de grains isolés, ou de diplocoques arrondis et même réniformes ne prenant pas le Gram, sans capsule ou avec une capsule peu apparente. Ces derniers aspects correspondent-ils aux formes que Weichselbaum a décrites sous le nom de « micrococcus intra-cellularis meningitidis » ? Nous ne le croyons pas. Les microbes qui sont dans les cellules sont ceux qui ont été vaincus dans leur lutte avec la cellule (2) ; on conçoit dès lors que, dans les cas où les germes sont peu virulents, ils peuvent tous être absorbés par les leucocytes, périr et dès lors être décolorés par le Gram. Dans un cas que l'un de nous a pu observer à l'hospice des Enfants-Assistés, chez son Maître, le professeur Hutinel, tous les microbes étaient intracellulaires et étaient décolorés par la méthode de Gram ;

(1) L'une des souris est morte en 48 heures, l'autre en 6 jours. Dans le sang du cœur des deux souris on a trouvé le méningocoque.

(2) Voir Achalme, thèse Paris.

dans ce cas, la maladie avait duré plus de quatre semaines. En l'absence de culture, il est difficile de conclure (1).

En second lieu, les cultures que nous avons obtenues présentent les caractères de celles du méningocoque et que les expérimentateurs ont bien mis en lumière. Pourtant la culture du sang du bras montrait au bout de vingt-quatre heures des colonies plus apparentes que ne le sont ordinairement celles du méningocoque, qui sont transparentes comme les colonies de pneumocoque : ceci est dû à la grande vitalité que possédait ce microbe dans le sang, supérieure à celle qu'il possédait dans le pus.

Sur pomme de terre, nous avons obtenu une culture non apparente, mais très riche.

En anaérobie, le microbe que nous étudions a poussé difficilement, beaucoup moins bien que ne pousse le pneumocoque, mais il y conserve sa virulence.

Enfin les inoculations aux animaux nous ont montré que, dans notre cas, le méningocoque était particulièrement virulent, puisqu'il a tué avec septicémie, et cela après injection sous-cutanée, la souris en quarante-huit et le lapin jeune en vingt-quatre heures.

Le passage par ces animaux a exalté sa virulence et nous sommes arrivé à tuer les souris en moins de dix-huit heures. Le lapin adulte est plus résistant ; il faut faire des inoculations répétées pour avoir la mort. Chez deux d'entre eux, nous avons constaté la formation d'abcès sous-cutanés dus au méningocoque.

Toutes nos tentatives faites pour produire, avec le sérum de notre malade, un phénomène semblable à la séro-réaction de Widal ont échoué.

Il est difficile d'assigner une place au méningocoque dans la classification des microbes. Cette difficulté vient ici, comme chaque fois qu'on la rencontre en bactériologie, de l'absence des règles de la classification. Les auteurs qui l'ont étudié veulent, soit en faire une variété de pneumocoque, soit en faire un organisme spécial ; nous notons cependant, entre le pneumocoque et le méningocoque, des différences importantes. Sa végétabilité considérable sur les milieux usuels, sa culture sur gélatine à la température ordinaire, sa vitalité prolongée dans les tubes de culture, son agglutination dans le

(1) L'existence indépendante du méningocoque de Weichselbaum a depuis été prouvée par les travaux de Netter et l'observation de V. Griffon.

sérum de lapin jeune (Bezançon et Griffon) font au méningocoque une place à part; sans compter que celui que nous avons étudié poussait mieux en bouillon qu'en sérum liquide, en aérobie qu'en anaérobie, et donna, dans un cas, un abcès au lapin avec formes streptococciques, et, après culture en anaérobie, la septicémie à une souris, en revêtant les mêmes formes dans le sang.

D'autre part, dans certaines cultures datant de quelques jours, le microbe se présentait sous forme de chaînettes, et le groupement par paires disparaissait. Cette apparence, jointe à l'aspect que présente la culture sur les tubes de gélose, la chute de l'oreille de nos lapins inoculés dans le tissu cellulaire éveillaient en nous l'idée du streptocoque; mais le passage par les animaux rend au microbe son aspect primitif.

Nous ne voulons pas établir de rapprochement entre le streptocoque et le méningocoque, nous voulons simplement insister sur ce fait que si, dans l'organisme vivant, il ressemble le plus souvent au pneumocoque, il prend souvent, dans les cultures et même dans le pus, les aspects du streptocoque. Pour ces raisons, ne peut-on, au moins provisoirement, faire entre ces deux microbes une place indépendante au diplocoque de la méningite cérébro-spinale épidémique.

Escherich, la même année (mars 1899), fait de son microbe une variété spéciale de streptocoque. Rendu, un mois après (7 avril 1899), présente à la Société médicale des hôpitaux un cas de méningite cérébro-spinale à streptocoques. A ce sujet, Netter fait remarquer que les cas à streptocoques sont très rares. Il concluait ainsi :

« S'agit-il, dans ces cas, de faits n'ayant aucune connexité avec ceux plus nombreux dans lesquels j'ai retrouvé le pneumocoque ou le méningocoque?

Je ne saurais ici me prononcer d'une façon catégorique. Il existe en effet des formes de méningocoques qui possèdent des caractères intermédiaires entre le pneumocoque et le streptocoque et je ne puis considérer cette question comme suffisamment mûre. » Netter, d'ailleurs, dès 1898, dans 13 cas de méningite cérébro-spinale épidémique, trouvé « un

organisme en chaînettes qui est probablement un dérivé du pneumocoque ».

Enfin paraissent les communications du Dr Thiercelin à la Société de biologie (15 avril, 24 juin 1899), qui créent l'entérocoque (le deuxième cas de méningite cérébro-spinale de Thiercelin et Rosenthal, dans lequel les auteurs concluent qu'ils avaient bien affaire dans leur premier cas au streptocoque de Bonome, mais que celui-ci et l'entérocoque ne font qu'un); les communications de Thiercelin à la Société de Pédiatrie; les hèses de Coyon et de Rosenthal (1900); les communications de Thiercelin et Jouhaud (1902-1903), enfin la thèse de Jouhaud, faite sous l'inspiration et la direction de Thiercelin, qui a condensé la biologie de l'entérocoque.

Depuis lors, l'entérocoque a pris droit de cité; de nombreux observateurs l'ont étudié, que nous citerons au fur et à mesure de notre travail.

Nous-même, frappé de la *présence constante* de l'entérocoque dans les crachats tuberculeux que nous avons examinés, nous avons dû l'étudier d'une façon beaucoup plus complète que les autres associés du bacille de Koch. Nous avons été conduit à chercher la place qu'il occupait dans la série microbienne, en le comparant au pneumocoque et au streptocoque. Il nous a semblé qu'il y avait là une lacune à combler.

Nous préciserons, tout d'abord, les caractères de l'entérocoque, suivant la même méthode que pour le pneumocoque et le streptocoque. Nous ferons un large emprunt aux travaux de Thiercelin et nous nous souviendrons des conversations que nous avons eues ensemble.

La thèse de Jouhaud nous sera d'un grand secours et nos recherches personnelles éclairciront quelques points de détails.

Morphologie. — L'entérocoque est essentiellement polymorphe, il se rencontre sous les aspects les plus variables, aussi bien dans l'organisme que dans les cultures : cocci de volume variable, isolés ou en diplocoques ou en chaînettes de diplocoques, cocco-bacilles, bâtonnets et même filaments; quelquefois les éléments se groupent en tétrades ou en amas staphylococciques, c'est un microbe protéiforme (Thiercelin).

1° *Dans l'organisme.* — Dans les matières fécales normales, décolorées par la méthode de Gram, on voit toutes les transitions : cocci, bâtonnets, diplocoques qui peuvent s'allonger et devenir des diplobacilles. Presque tous ces éléments sont auréolés. Il y a souvent aussi des formes streptodiplococciques.

Dans les selles d'entérites, c'est la *forme diplococcique* qui domine. Ce sont des grains arrondis ou lancéolés, ovalaires, fusiformes ou en flammes de bougie, de volume variable, les uns très petits, les autres volumineux, et dont quelques-uns sont entourés d'une *auréole* très nette. Il peut arriver que les deux grains d'un diplocoque ne soient pas identiques : l'un est rond et l'autre ovale ou piriforme. Les deux grains ne se disposent pas toujours de la même façon : tantôt nettement distincts et séparés par un petit espace clair, tantôt accolés. Les grains sont parfois absolument unis et le diplocoque ressemble à un cocon de ver à soie. Le plus souvent les deux grains ont leur grand axe dans le prolongement l'un de l'autre : rarement c'est le petit (Jouhaud). Parfois les deux axes forment un angle (forme en besace).

Il y a aussi la forme *diplostreptococcique* composée de trois ou quatre couples de grains.

Dans les crachats que nous avons examinés, l'entérocoque se présentait tantôt en *diplocoque* composé de deux grains parfaitement ronds, égaux; tantôt en points d'exclamation, un des grains plus gros que l'autre; tantôt en pneumocoque-type,

deux grains en fer de lance se regardant par leur extrémité effilée ou bien celles-ci tournées vers l'extérieur. Ces diplocoques étaient tantôt encapsulés, tantôt simplement auréolés ; souvent aussi ils étaient nus.

La seconde forme était la forme *streptococcique*. Il y avait de courtes chaînettes formées de 3 ou 4 éléments, mais les chaînettes formées de diplocoques dominaient ; moins souvent c'étaient des cocci isolés ou réunis en grappes.

2° *Dans les cultures.* — Les formes de l'entérocoque y sont extrêmement variables suivant la composition du milieu dans lequel il se développe, suivant l'âge de la culture qu'on examine, suivant l'âge de la culture qui a servi à l'ensemencement (Thiercelin).

Ce qui domine, c'est la forme *diplococcique* et la forme *diplostreptococcique*. « Mais on peut aussi rencontrer beaucoup d'autres formes appartenant pourtant sans contredit à cette même espèce, puisque ces diverses formes peuvent se succéder dans des tubes de culture issus les uns des autres et même se rencontrer dans le même tube, bien que la culture soit absolument pure.

Tantôt, en effet, le microbe se présente sous forme de coques de taille variable, les uns très petits, les autres plus gros, de forme également variable, les uns *arrondis*, les autres *allongés* en grains de blés, *auréolés* ou non, tantôt, on voit surtout des *diplocoques* dont les grains ont une forme et un volume variables, arrondis, ou allongés, ou lancéolés, entourés ou non d'une auréole ; on peut même rencontrer toutes ces formes dans une même préparation. On peut voir aussi des *tétraèdres*, des formes streptodiplococciques et même des formes staphylococciques (Thiercelin, 24 juin 1899).

Dans le bouillon peptoné, en culture récente, l'entérocoque présente les caractères morphologiques que nous avons précédemment décrits : microcoques de tailles diverses, à grains

arrondis ou allongés, le plus souvent disposés par paires, ou en chaînettes de diplostreptocoques. Mais quand la culture est ancienne, il apparaît des formes d'involution d'une très grande variété : cocci volumineux arrondis ou en massue, ou ovalaires, chaînettes formées de cocci ou de diplocoques de taille très variable et d'éléments allongés bacillaires ou ovalaires, diplobacilles, streptobacilles, etc. Si on ensemence la culture qui contient ces formes dégénérées dans un ballon contenant une grande quantité de bouillon, on voit apparaître, et cela dès le premier jour, des formes microbiennes extrêmement variables. A côté, en effet, des formes analogues aux formes jeunes précédemment décrites, on voit des cocci très volumineux et d'autres extrêmement petits, les uns arrondis, les autres ovalaires; on trouve aussi des formes bacillaires, les unes courtes et trapues, les autres allongées et grêles, d'autres allongées et volumineuses. On voit des diplocoques formés de deux grains très effilés, des diplobacilles et des chaînettes dans lesquelles on constate à la fois la présence de diplocoques et de bacilles. Parmi ces éléments bacillaires, la plupart présentent un étranglement médian, quelquefois à peine indiqué, répondant à un commencement de division. On peut voir aussi, colorées ou non, libres dans la préparation ou accolées aux éléments microbiens, de petites granulations, les unes punctiformes, les autres de plus en plus volumineuses jusqu'à devenir un coccus, et auxquelles nous avons attribué un rôle important dans la reproduction de l'entérocoque, et sur l'étude desquelles nous reviendrons prochainement. Nous leur avons donné le nom de *microblastes*.

Sur agar, ce polymorphisme est plus accentué encore. En ensemençant une culture jeune en strie, on obtient des formes ovalaires, cocco-bacillaires, soit isolées, soit accouplées en diplocoques, soit agglomérées en amas staphylococcique ;

mais ces formes sont de volume sensiblement égal. Si, au contraire, la même culture en bouillon jeune est ensemencée sur agar, en arrosant la surface de l'agar avec une pipette, les formes microbiennes, examinées au bout de 24 heures, présentent un polymorphisme des plus prononcés où dominent les formes bacillaires, trapues, très volumineuses.

Si l'agar a été ensemencé avec le bouillon dans lequel nous avons signalé les formes d'involution précédemment décrites, on retrouve au microscope des éléments extrêmement variables, de volume et de forme : coques, diplocoques, diplobacilles, streptobacilles, filaments.

Dans le sérum d'ascite, l'entérocoque donne une culture très pauvre ; au bout de 24 heures, on constate au microscope de longs filaments formés par une gaîne, en certains points vide, et remplie en d'autres points par des grains de volume variable, rappelant l'aspect d'un streptocoque capsulé.

Dans les milieux pauvres en éléments nutritifs (bouillon de paille), le microbe se présente sous forme de chaînettes streptococciques, quelques-unes très longues (60 grains et plus) et formant des amas. Dans du bouillon préparé avec de la viande putréfiée, on obtient des formes très volumineuses.

Le réensemencement des vieilles cultures et l'emploi des milieux pauvres font donc appparaître des formes d'involution dans les cultures d'entérocoque, mais dans aucun de ces cas nous n'avons obtenu des résultats aussi intéressants qu'en employant la méthode que le professeur Charrin a appliquée à l'étude du bacille pyocyanique. En ajoutant au bouillon diverses substances, acide borique, alcool, et surtout bichromate de potasse, on obtient, en effet, des formes extrêmement variables. En ajoutant 0,05 centigr. de bichromate de potasse à un ballon contenant 100 cent. cubes de bouillon, et si on ensemence ce ballon avec une culture d'entérocoque, on obtient, au bout de 24 heures, des formes bacillaires et des

formes filamenteuses, libres ou groupées en amas, enchevêtrées: on trouve dans la préparation tous les intermédiaires entre le coccus allongé et le filament : on est là en présence d'une véritable bactérie. Comme ceux que nous avons signalés dans le sérum, quelques-uns de ces filaments, après 48 heures, présentent une gaîne en certains points vide, ailleurs contenant un chapelet de grains arrondis.

Si on réensemence ces cultures dans du bouillon et sur agar, on revient à l'entérocoque. Toutes ces formes gardent le Gram. Quelquefois ces formes d'involution ne peuvent être régénérées qu'en milieu anaérobie (1). »

Nous avons pu obtenir la forme bacillaire dans des cultures jeunes provenant de nos examens de crachats, dès la 2e génération, et en nous servant uniquement des milieux ordinaires : gélose et bouillon peptoné. L'entérocoque a repris ensuite sa forme primitive. Voici une de nos observations qui nous semble assez typique, tant par le polymorphisme du microbe que par celui des cultures.

Observation relative a la morphologie de l'entérocoque

Les crachats proviennent d'un cavitaire avancé.

Ils ont été traités comme nous le disons dans notre technique. L'examen montra, outre le bacille de Koch, le staphylocoque et l'entérocoque.

L'entérocoque, recueilli sur les tubes de séparation, fut ensemencé dans trois tubes de bouillon peptoné que nous avons désignés par les lettres A, B, C.

Bouillon A. — Il nous servira de témoin. Ensemencé le 21 avril, il est laissé à la température de la chambre. Nous le repiquons sur gélose 5 jours après (le 26 avril) et il nous donne, le 28, un pointillé bleuté. Toujours abandonné à la température de la chambre, il est examiné 6 jours après, le 4 mai, et montre des chaînettes, les

(1) Thiercelin, *Société de Biologie*, 10 janvier 1903.

Figure 1. — La culture d'entérocoque sur gélose C-1.

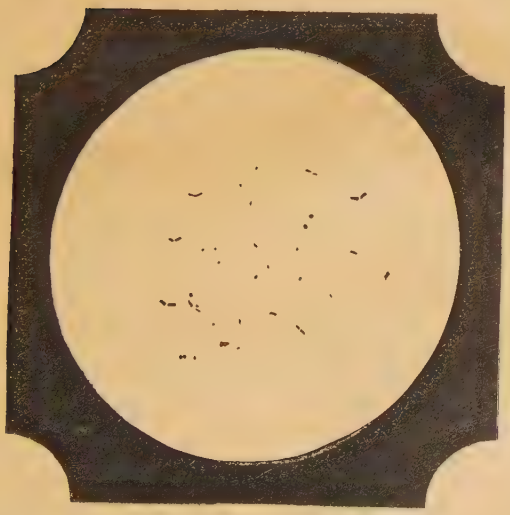

Figure 2. — La culture d'entérocoque en bouillon C-2.

unes composées de diplocoques, les autres d'éléments différents les uns des autres dans la même chaîne. Il y a aussi des grappes affectant la forme staphylococcique.

Bouillon B. — Ensemencé le même jour et porté à l'étuve à 37°. Le 22 avril, le bouillon âgé de 24 heures est trouble, il s'éclaircira les jours suivants. Il est repiqué le même jour (22 avril) sur gélose en B-1 (étuve à 37°).

Le lendemain 23, B-1 présente un pointillé transparent, très fin, peu visible. Le 25, il est plus confluent et on y distingue quelques petites colonies blanches.

Ces deux tubes, le tube de bouillon B et le tube de gélose B-1, sont alors examinés.

B montre des chaînettes à gros éléments, cocci et diplocoques, non homogènes; d'autres sont formées d'éléments plus petits. Il y a aussi de nombreux diplocoques.

B-1. montre des éléments semblables : chaînettes à gros et à petits éléments, diplocoques. D'autres chaînettes sont formées d'éléments allongés.

Les colonies sur gélose B-1 s'effacent à partir du 28 avril, mais sont encore bien visibles le 5 mai. Elles sont repiquées le 27 avril en bouillon B-2. Le 28, ce bouillon est clair et présente un dépôt adhérent, il est repiqué ce même jour sur gélose en B-3.

Le bouillon B-2, examiné le 2 mai, montre des diplocoques allongés, en courtes chaînettes, d'autres diplocoques sont plus gros et isolés, d'autres sont presque des bacilles. Quelques chainettes sont formées d'éléments plus petits et homogènes.

La colonie sur gélose B-3 présente le 30 un beau pointillé bien visible et l'examen montre des diplocoques en chaînettes et en grappes.

Bouillon C. — Le bouillon, ensemencé le 21, présente, le 22, un léger trouble et un dépôt.

Il s'éclaircit les jours suivants, et le dépôt devient floconneux et adhérent au verre. L'examen de C, pratiqué le 2 mai, après 3 jours hors l'étuve, montre de beaux diplocoques en chainettes et en grappes. Ce bouillon est repiqué sur gélose le 22 avril (C-1). Il est laissé hors l'étuve à partir du 30.

C-1 donne le 23 avril un pointillé blanc et le 25 un pointillé transparent; il paraît donc y avoir deux sortes de colonies. (Cet aspect sera encore bien visible le 2 mai.)

L'examen de C-1 le 2 mai, après deux jours hors l'étuve, donne un gros diplocoque isolé, de courts bâtonnets, des éléments très allongés et des bacilles (Pl. I, fig. 1).

Les colonies blanches sont repiquées sur gélose le même 25 avril en C-3, et le liquide du culot de C-1 est repiqué sur bouillon en C-2.

C-2. — Le 27, le bouillon est troublé ; il s'éclaircit les jours suivants et présente un léger dépôt qui décrit une spirale par l'agitation. Il est repiqué sur gélose en C-4 et laissé hors l'étuve à partir du 30.

Examiné le 2 mai, il montre de très petits diplocoques, isolés ou en chaînettes courtes, et de gros bâtonnets (Pl. I, fig. 2).

C-4 donne le 28 (au bout de 24 h.) un pointillé bleuté peu visible. Laissé hors l'étuve à partir du 30, il montre le 2 mai un petit bacille se colorant très mal. Repiqué le 3 en bouillon C-5, celui-ci se trouble très vite, et, examiné immédiatement, montre des bacilles parfois en diplo et en chaînettes, et de gros grains qui semblent des microblastes (Pl. II, fig. 3); certains de ces grains sont vides et clairs ; tous ces éléments gardent bien le Gram (Pl. II, fig. 4).

C-5, repiqué le 4 mai sur gélose, donne un beau pointillé en gouttelettes hyalines.

Examen : C-5 (colonie) coccus en grappes staphylococciques, petits diplocoques et diplo-bacilles en chaînettes, beaucoup de diplocoques (Pl. III, fig. 5). Dans le culot, belles chaînettes à grains irréguliers non homogènes, et chaînes à 3 éléments (Pl. IV, fig. 6).

Le bouillon C-2, qui a été laissé hors l'étuve depuis le 30, est repiqué le 3 mai sur gélose en C-6 et présente le lendemain un beau pointillé transparent.

Le tube de gélose C-1 semblait contenir 2 sortes de colonies en pointillé, les unes blanches, les autres hyalines.

Nous avons vu que les blanches ont été repiquées sur gélose le 25 avril en C-3. On y aperçoit le 27 avril un pointillé très fin, peu visible. Le 28, les points n'ont plus le même aspect: les uns sont bleutés, les autres blancs. Le 30, le tube est laissé hors l'étuve. Le 2 mai, toutes les colonies sont bleutées; aspect uniforme.

Figure 3. — La culture en bouillon C-5.

Figure 4. — La culture en bouillon C-5 (après décoloration par le Gram).

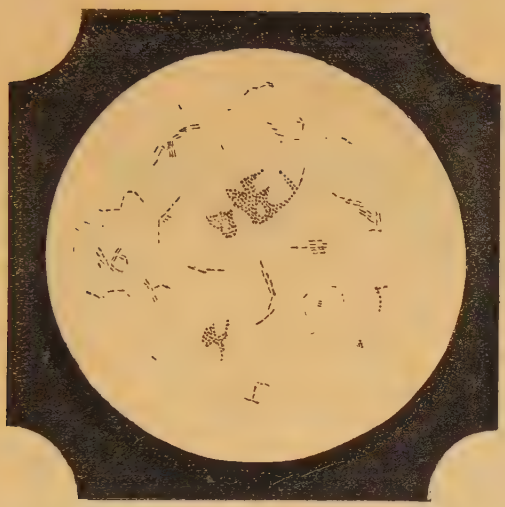

Figure 5. — Colonie sur gélose C-5.

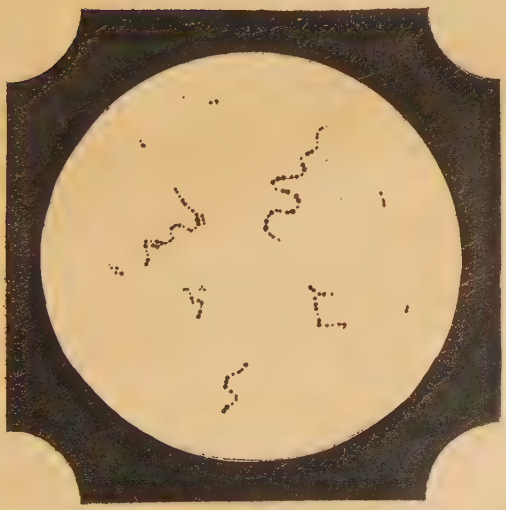

Figure 6. — Culot de la même colonie C-5.

Figure 7. — Culture en bouillon C-7.

Examen de C-3 : Bacilles gros et courts, parfois en longs filaments enchevêtrés.

Le 3 mai, ces colonies sont repiquées en bouillon (C-7) qui se trouble en 24 heures. — Examiné, il présente les mêmes éléments que le bouillon C-5 (Pl. IV, fig. 7). Repiqué sur gélose le 4, il donne, le 5 mai, un beau pointillé hyalin et l'examen montre les mêmes éléments qu'en C-5.

Les bouillons C-5 et C-7 s'éclaircissent.

Le premier bouillon C, ensemencé du 21 avril et laissé hors l'étuve depuis le 30, est repiqué le 5 mai, et le 2 juin, il donne encore un beau pointillé blanc (1).

Nous avons ici un passage très net à la forme bacillaire; de plus, des colonies-mères ont donné des colonies-filles d'aspect différent d'elles. Enfin la forme bacillaire a donné ensuite des formes diplococciques et cocciques.

RÉSUMÉ

Bouillon A : Diplocoques, chaînettes et grappes. (témoin)

Bouillon B. chaînettes, diplocoques
- Repiqué sur gélose : B-1 chaînettes, diplocoques, formes bacillaires.
  - Repiqué en bouillon B-2, mêmes éléments que B-1.
    - Repiqué sur gélose B-3 diplocoques, chaînettes et grappes.

Bouillon C. diplocoques chaînettes grappes
- Repiqué sur gélose : C-1 gros diplocoques, bacilles
  - Repiqué en bouillon C-2, diplocoques, bâtonnets.
    - Repiqué sur gélose C-4, bacilles.
      - R. en bouillon C-5, bacilles
        - Repiqué sur gélose, diplocoque, chaînettes grappes.
  - Repiqué sur gélose C-3 : bacilles.
    - Repiqué en bouillon C-7, bacilles.
- Repiqué sur gélose deux mois après, il donne encore des colonies.

(1) Ce même bouillon C, datant du 21 avril et laissé à la température du laboratoire, donne encore, par repiquage sur gélose, de belles colonies d'entérocoque (25 juin).

Coloration. — L'entérocoque se colore facilement par toutes les couleurs d'aniline. Nous avons obtenu de belles colorations avec le réactif de Ziehl. Il reste coloré par la méthode de Gram.

Cultures. — Le polymorphisme de l'entérocoque se manifeste également dans les cultures qui peuvent présenter les aspects les plus divers. Suivant l'époque où on l'examine, un même échantillon donnera des cultures différentes ; c'est un fait que nous avons souvent constaté.

Bien plus, deux tubes d'un même milieu, ensemencés le même jour, avec la même culture, peuvent donner des colonies dissemblables. Le mode d'ensemencement est pour quelque chose dans ces différences.

Bouillon peptoné. — Troublé uniformément en 24 heures, s'éclaircit au bout de 48 heures, en donnant un dépôt blanc, grisâtre, qui s'élève sous forme de vrille si on agite le tube, sans toutefois se désagréger dans le liquide (Thiercelin). Le bouillon s'éclaircit de plus en plus les jours suivants et devient absolument limpide. Le culot prend une apparence muqueuse et devient de plus en plus abondant, sans cesser d'être aggloméré.

Il y a des variantes à cette description : le bouillon peut rester trouble, il se forme souvent un piqueté blanc, adhérent au verre comme dans les cultures de streptocoque pyogène, le dépôt peut être très minime.

Dans les bouillons pauvres, il arrive que la culture n'est apparente qu'au bout de 48 heures (Jouhaud).

Dans les bouillons riches, le trouble est immédiat et persiste 8 à 10 jours.

Gélose. — Aspect éminemment variable. Dans la grande majorité des cas, on se croit en présence de cultures de streptocoque ou de pneumocoque.

Ce sont d'abord de petits points transparents qui deviennent ensuite rapidement opaques.

Mais parfois aussi le polymorphisme est très accentué, il semble dépendre de la composition du milieu et du mode d'ensemencement.

« Si on ensemence le liquide de condensation et si on arrose la surface de l'agar avec ce liquide, on voit, après 24 heures, une multitude de petits points légèrement saillants, blanchâtres, ayant l'aspect des colonies de streptocoque. Si l'ensemencement a été pauvre, on voit pousser quelques colonies très distantes les unes des autres, plus larges et plus opaques ; au contraire, si on arrose la surface de l'agar, au moyen d'une pipette remplie d'une culture de 24 ou 48 heures dans le bouillon, le microbe pousse sur l'agar, en recouvrant celle-ci d'une sorte de vernis transparent, sans qu'il y ait de colonies distinctes ; dans les cas où les colonies sont distinctes, elles sont très rapprochées et absolument transparentes, analogues à la goutte de rosée du pneumocoque. En un mot, plus les colonies sont rapprochées et plus elles sont transparentes.

« Le degré de sécheresse de l'agar joue aussi un rôle imporportant dans l'aspect que prennent les colonies. Dans le même tube, par exemple, on peut voir que celles qui se développent près du liquide de condensation sont plus larges et plus transparentes que celles qui sont au haut du tube, qui sont plus opaques et plus fines. » (Thiercelin.)

Nous devons dire cependant que nous avons obtenu toutes les variations d'aspect, en nous servant presque toujours d'un seul et même procédé d'ensemencement : l'inoculation dans le liquide du culot qui est ensuite promené à la surface de la gélose. Souvent aussi, dans le même tube, avec un même mode d'ensemencement, nous avions des colonies différentes.

Il peut arriver, mais le fait est relativement rare, que les

cultures soient colorées en jaune pâle ou même jaune d'or, comme le staphylocoque, sans que pour cela elles liquéfient la gélatine sur laquelle on les transporte. Le Dr Thiercelin nous a dit en avoir obtenu des jaune orangé tirant presque sur le rouge (1).

En strie, on obtient la feuille d'acacia du streptocoque.

En piqûre, c'est une culture en clou typique.

Gélatine. — En strie et en piqûre, on obtient des colonies à la température du laboratoire (15°). Aspect des cultures sur agar.

Sérum humain liquide. — Pousse bien en donnant des flocons le 2e jour (Thiercelin).

Lait. — Coagulé au bout de 24 heures avec réaction acide, mais cette réaction est très inconstante.

Pomme de terre. — La culture est peu apparente, à peine voit-on un léger vernis à la surface de la pomme de terre : mais par râclage on voit que ce germe pousse bien sur ce milieu.

Milieux sucrés ou glycérinés. — Ils semblent être aussi très favorables au développement de ce microbe ; il ne fait pas fermenter le lactose.

Milieux acides. — Il y pousse également bien.

Sérum de bœuf coagulé. — Cultures maigres.

L'entérocoque est aérobie et anaérobie.

Ce dernier mode favorise son développement, comme l'a prouvé le Dr Thiercelin, pour l'entérocoque retiré des selles normales (2).

Culture préalable en anaérobie. — « On ensemence un tube contenant 2 centimètres cubes de bouillon environ avec une très minime parcelle de selles normales ; au moyen de la trompe, on pratique le vide dans ce tube effilé d'abord au

(1) Thiercelin a cependant obtenu un entérocoque qui liquéfiait la gélatine (communication verbale).

(2) *Société de Biologie*, 26 juillet 1902.

chalumeau ; puis on met à l'étuve pendant vingt-quatre heures. Après ce laps de temps, on casse ce tube et on ensemence son contenu sur des tubes d'agar, après l'avoir dilué dans un tube de bouillon. Au bout de vingt-quatre heures, on peut constater à la surface de ces tubes d'agar d'abondantes colonies d'entérocoque, beaucoup plus abondantes que les colonies de bacterium coli. Dans certains cas, nous avons obtenu par ce procédé une culture absolument pure d'entérocoque. L'examen direct du contenu du tube anaérobie après vingt-quatre heures d'étuve montre aussi que ce bouillon contient une grande quantité de diplocoques.

La culture en anaérobie dans ce cas semble former une transition salutaire au développement du germe entre le milieu intestinal et les milieux aérobies, comme dans les expériences que Gilbert et Lippmann ont rapportées (1). Dans les voies biliaires extra-hépatiques du chien, ces auteurs ont pu mettre en évidence l'existence de l'entérocoque dans presque tous les cas, mais ce microbe ne poussait bien sur les milieux aérobies qu'après avoir été préalablement cultivé en anaérobie. La culture en anaérobie régénère certaines formes d'involution qui étaient incapables de pousser d'emblée en milieux aérobies. »

Vitalité. — La vitalité est, avec le polymorphisme, une des qualités les plus remarquables de l'entérocoque. Thiercelin a obtenu des cultures avec un entérocoque datant de quatre ans. Sur tous les milieux et à la température ordinaire, l'entérocoque est indéfiniment repiquable. Les cultures en anaérobie surtout conservent leurs facultés reproductrices pendant un temps excessivement long.

Nous avons toujours vérifié, pour notre part, la vitalité de nos entérocoques, le plus grand nombre étaient repiquables

(1) *Société de Biologie.*

après plusieurs mois à la température ordinaire. Cette vitalité cependant est variable.

Dans sa première communication, le Dr Thiercelin dit en effet de ses diplocoques que « leur vitalité est très minime, car ils ne poussent pas si on les réensemence dans un autre tube ». Certains entérocoques ne vivent qu'un mois, d'autres plus, d'autres moins.

Jouhaud signale le fait d'un échantillon d'une longévité remarquable qui reste parfois plusieurs jours à donner des cultures pauvres, même, beaucoup de tubes ensemencés restent stériles.

La température la plus favorable pour l'entérocoque est à 35 ou 38°. Il résiste aux températures élevées. Une culture en bouillon ayant séjourné 24 heures à 50° a pu être réensemencée. Il en est de même d'une culture ayant séjourné dans la glace pendant 24 heures.

L'entérocoque est peu sensible aux antiseptiques.

L'acide chlorhydrique (Thiercelin, Rosenthal, Coyon), le sublimé à 1/1000 à la dose de 3 gouttes pour un tube de bouillon de 10 c.c. (Thiercelin, Rosenthal) n'entravent pas la culture.

Jouhaud avec 5 gouttes de sublimé à 1/1000 n'a réussi qu'à retarder le développement.

L'acide phénique à 5 0/0 (cinq gouttes) n'exerce pas d'action nocive. Le Dr Rosenthal a obtenu progressivement des cultures avec une addition de 30 gouttes de cette solution. Il a signalé également qu'une goutte d'eau oxygénée à 10 volumes pour 40 c.c. de bouillon permet à l'entérocoque de se développer paisiblement. Il en est de même des autres antiseptiques. Le microbe prend, dans ces divers milieux, des formes bizarres, notamment avec le bichromate de potasse, comme nous l'avons vu précédemment (formes bacillaires, formes en massues, formes filamenteuses).

L'entérocoque vit dans les milieux les plus pauvres.

Nous ne parlerons pas de l'absorption et de l'assimilation, qu'on trouvera traitées dans la thèse de Jouhaud.

Virulence, inoculation expérimentale, toxines. — Thiercelin, avec des cultures d'entérocoques isolés des cas d'entéro-colite aiguë, a tué la souris en 24 heures, 48 heures, 5 et 6 jours. On trouvait dans le sang des coques et des diplocoques, auréolés ou non. La virulence se perdait en quelques jours.

Dans un cas, il tua un lapin en trois jours, en lui injectant chaque jour 5 centimètres cubes de culture sous la peau. L'animal présenta de la paraplégie le dernier jour. A l'autopsie, on trouva « des matières extrêmement durcies dans tout le gros intestin. Le cæcum était rempli de matières pâteuses, argileuses, adhérentes aux parois dont il était très difficile de les détacher; au fond du cæcum ces matières étaient durcies et au niveau du goulot de l'appendice une boulette fécale durcie oblitérait l'orifice de celui-ci. L'appendice était dilaté, rempli de mucus dans lequel on constatait en grand nombre l'existence de diplocoques. Dans le reste du gros intestin, les matières fécales étaient extrêmement dures, à surface ondulée, entourées de mucus dans lequel on constatait la présence de très nombreux diplocoques. L'intestin grêle était rempli de matières diarrhéiques. Le foie était volumineux, présentant l'aspect des foies infectés, la rate petite, les poumons n'étaient pas altérés, mais les reins étaient très congestionnés, et la vessie remplie d'une urine contenant des diplocoques et des chaînettes de streptocoques en très grand nombre, au milieu d'un dépôt très abondant de carbonate de chaux. Le sang, couleur sépia, était rempli de diplocoques aréolés ».

L'injection intra-pulmonaire détermina chez un autre lapin un abcès du poumon.

La plupart des lapins inoculés maigrissaient et mouraient de cachexie en plusieurs semaines. A l'autopsie, Thiercelin a constaté souvent des lésions de broncho-pneumonies.

On retrouvait un diplocoque dans le sang, mais « il était difficile d'obtenir une culture de ce microbe ».

Un cobaye inoculé par ingestion et inoculation sous-cutanée se cachectise et meurt de la même façon.

Il est difficile de cultiver le diplocoque trouvé dans le sang du cœur.

L'entérocoque conserve sa virulence.

Thiercelin et Jouhaud ont résumé les résultats de leurs expérimentations dans une communication à la Société de Biologie du 30 juin 1903.

« Au point de vue expérimental, on peut obtenir, suivant les circonstances, la mort des animaux inoculés de manières différentes.

I. — *L'entérocoque inoculé est virulent.*

L'entérocoque isolé des produits pathologiques ou inclus dans ces produits tue habituellement la souris par *septicémie* en vingt-quatre ou quarante-huit heures ; le lapin succombe fréquemment aussi. A l'autopsie, on retrouve l'entérocoque dans tous les organes.

II. — *L'entérocoque inoculé est saprophyte.*

a) Dans un premier cas, l'entérocoque saprophyte peut acquérir de la virulence et la conserver si on l'entretient par des passages d'animal à animal. Pour cela nous inoculons de hautes doses de cultures en bouillon sous la peau d'un lapin : il se produit un *abcès local*. Le pus de cet abcès, qui contient des entérocoques, inoculé à une souris, tue celle-ci en deux ou trois jours. Le sang du cœur contient des entérocoques : inoculé à une seconde souris, ce sang tue l'animal par septicémie en vingt-quatre ou quarante-huit heures. Dans les organes, et même dans les cultures, l'entérocoque acquiert alors, après plusieurs passages, l'aspect du pneumocoque.

Quant au lapin qui a présenté un abcès, il succombe quelques jours après, soit par septicémie, soit par pyohémie, avec

des entérocoques dans les humeurs et les organes. Le cobaye inoculé avec cet entérocoque devenu virulent maigrit, perd ses poils et succombe de cachexie après une ou plusieurs semaines.

b) D'autres fois, l'entérocoque saprophyte tue le lapin par *ses toxines*. Les lapins très nombreux que nous avons ainsi inoculés présentent un amaigrissement considérable qui peut atteindre 40 p. 100 du poids total, perdent leurs poils, deviennent parfois paraplégiques, et, absolument cachectiques, succombent en quinze à vingt-cinq jours en moyenne. A l'autopsie, il n'y a parfois aucune lésion, souvent au contraire les organes sont gravement atteints (broncho-pneumonies, pleurésies, péricardites, myocardites suppurées, congestions du foie, rétentions d'urine, etc.). Ni dans le sang, ni dans les organes lésés, on ne retrouve l'entérocoque ; en revanche, on rencontre d'autres microbes, très fréquemment le staphylocoque ou souvent un microbe présentant tous les caractères du staphylocoque, mais ne liquéfiant pas la gélatine.

En effet, l'entérocoque inoculé à un lapin, quand il ne produit pas de lésion locale, pas d'abcès, est éliminé, en partie au moins, par les urines, où on le retrouve en grande abondance après vingt-quatre heures ; il existe en outre dans le sang une polynucléose très manifeste, mais il est rare de voir des entérocoques sur les frottis, soit libres, soit inclus dans les leucocytes, car le microbe ne se multiplie pas dans le sang ; en revanche, on le retrouve sur les coupes du rein.

Chez la grenouille, au contraire, qui est très réfractaire à l'entérocoque, l'inoculation de ce microbe dans le grand sac lymphatique ou dans le péritoine amène une phagocytose extrêmement intense. Si on inhibe la fonction phagocytaire par la narcose chloroformique, la grenouille meurt en vingt-quatre ou trente-six heures de septicémie entérococcique.

La *défense de l'organisme* vis-à-vis de l'entérocoque n'est donc pas bornée à la seule phagocytose ; celle-ci, cependant, est le mode de protection le plus efficace. Nos lapins inoculés sont morts d'autant moins vite que les lésions locales étaient plus accusées.

Le mode d'inoculation, bien plus que la quantité de la culture, influe sur la marche de la cachexie. Celle-ci est d'autant plus précoce et d'autant plus accusée, la survie est d'autant plus brève que l'inoculation intéresse plus indirectement les centres nerveux. En effet, tandis que l'inoculation intra-cérébrale ou intra-oculaire tue en onze ou douze jours, l'inoculation sous-cutanée peut permettre une survie de trente à cinquante jours. Entre ces deux extrêmes, se placent l'inoculation intra-veineuse et l'inoculation intra-péritonéale.

Ce fait, très en faveur de l'action d'une toxine, est corroboré par les suivants. Plusieurs de nos lapins ont hébergé des sacs de collodion contenant de l'entérocoque ; certains de ces sacs ont été retrouvés rompus, d'autres ont été retrouvés intacts ; dans les deux cas, la survie a été sensiblement la même.

D'autre part, un lapin qui avait reçu sous la peau une culture en bouillon d'entérocoque, filtrée sur bougie Chamberland, a maigri et s'est cachectisé comme les autres lapins inoculés avec des cultures vivantes. Mais il a survécu un temps beaucoup plus long. Ce cas est difficile à expliquer autrement que par l'action d'une toxine de l'entérocoque, dont une partie tout au moins diffuse dans le bouillon et suffit à elle seule à provoquer la cachexie de l'animal. Cette *toxine athrepsiante* paraît avoir son maximum d'effet sur les lapins, et son minimum sur les pigeons ; les souris inoculées sont souvent très malades, mais survivent habituellement. »

Dernièrement, nous avons fait avec le Dr Rosenthal une communication à la Société de Biologie (4 juin 1904) sur « *les*

effets cachectisants des toxines de l'entérocoque ». Qu'il nous soit permis de la reproduire ici.

« Nous venons présenter aujourd'hui quelques expériences précises sur les toxines de l'entérocoque. Les cultures dont nous nous sommes servis venaient d'un cas d'entérite aiguë infantile, et de crachats purulents de tuberculeux frappés de fièvre hectique ; ces crachats nous ont paru renfermer toujours l'entérocoque. De nombreux repiquages faits pendant deux mois avaient fait perdre la virulence primitive. C'est donc avec un entérocoque de laboratoire que nos expériences ont été pratiquées. Les voici :

a) *Cachexie par injection de toxines.* — Le 18 mai 1903, le lapin n° 8, pesant 1.230 gr., reçoit sous la peau du flanc droit 3 centimètres cubes de culture sur bouillon, culture âgée de trois jours, d'entérocoque non virulent.

Le 25 mai, le lapin n° 8 pèse 1.040 gr. ; il reçoit une nouvelle injection de 5 centimètres cubes de culture en bouillon, âgée de six jours. Il s'amaigrit et meurt le 30 mai ; les cultures avec les viscères restent négatives.

b) *Cachexie par toxines bouillies.* — Le lapin n° 9 pèse 2.110 gr. le 2 juin. Il reçoit une injection de 3 centimètres cubes de bouillon, âgé de dix-sept jours. Le lendemain son poids tombe à 2 kil. 20 ; il reçoit alors sous la peau 3 centimètres cubes de culture de cinq jours, bouillie un quart d'heure. Le 15 juin, le poids tombe à 1.970 gr. ; nouvelle inoculation de 3 centimètres cubes de culture bouillie. Le 20 juin, le poids tombe à 1.750 gr. ; la cachexie paraît extrême ; le membre antérieur droit est parésié. L'animal est sacrifié ; les cultures sont négatives.

Le lapin n° 10 pèse le 22 juin 1.970 gr. Il reçoit 1 centimètre cube de bouillon, âgé de plusieurs jours et bouilli une demi-heure. Le 24 juin, il pèse 1.620 gr. ; le 26 juin, 1.530 gr ; le 28 juin, 1.515 gr ; le 2 juillet, 1.490 gr. Il meurt le 4 juillet dans une attaque convulsive.

c) *Cachexie par toxines bouillies additionnées de solution iodée.* — Le lapin n° 11 pèse le 24 juin 1.550 gr. Il reçoit ce jour même une injection sous-cutanée d'un mélange de 1 centimètre cube de bouillon et de 1 centimètre cube de solution de Gram. Le 26 juin, il pèse 1.340 gr. ;

le 28 juin, 1.235 gr. ; le 2 juillet, le poids remonte à 1.330 gr. ; le 3 juillet, nouvelle inoculation d'un mélange de 1 centimètre cube de bouillon et de solution de Gram. Le 6 juillet, le poids tombe à 1.190 gr. et le 9 juillet à 1.065 gr; la mort survient dans la matinée, l'autopsie révèle une congestion intense du foie.

c') *Cachexie par toxines ayant subi une température de 110 degrés.* — Le lapin n° 15 pèse 2.085 grammes le 28 juin; il reçoit un mélange de 1 centimètre cube de culture sur bouillon stérilisée à 110 degrés pendant une demi-heure, et de 1 centimètre cube de liqueur de Gram. Le mélange a été fait cinq minutes avant l'injection. Le 2 juillet, il pèse 1.815 grammes; le 6 juillet 1.550 gr.; il meurt le 8 juillet, pesant 1.290 gr. Le foie est très congestionné.

d) *Cachexie après un début d'immunisation par toxines iodées.* — Le lapin n° 16 reçoit le 6 juillet une injection de 3 centimètres cubes de liqueur de Gram. Il pèse à ce moment 1.930 grammes. Le 8, il pèse 1.960 gr. ; et reçoit une inoculation de 1 demi-centimètre de culture sur eau peptonée bouillie après vingt-quatre heures, et de 2 cent. 1/2 de liqueur de Gram. Le 13 juillet, le poids est de 1.975 gr. ; il reçoit alors une injection de 3 centimètres cubes de culture sur eau peptonée bouillie après vingt-quatre heures et 2 centimètres cubes de liqueur de Gram. Le 16 juillet, le poids est de 1.950 gr.; le 19 juillet, le poids est de 2 kilogrammes. Nouvelle injection de 3 c. c. 1/2 de liqueur de Gram et de 1 c. c. 1/2 de culture sur lait bouilli après quarante-huit heures. Le 25 juillet, le poids est de 1.880 gr. ; le 30 juillet 2 kilogrammes. Le 24 septembre, le poids atteint 2.310 gr. ; nouvelle injection de 2 centimètres cubes de liqueur de Gram et de 1 centimètre cube de culture sur lait, bouillie. Le 6 octobre, le lapin n° 16 pèse 2.350 gr. ; il reçoit une inoculation de 2 centimètres cubes de liqueur de Gram et de culture bouillie sur lait.

Dans l'espoir d'immuniser l'animal, on lui injecte, le 19 octobre, un mélange de 2 centimètres cubes de liqueur de Gram et de 2 centimètres cubes de culture sur lait dilué au cinquième, et le 24 octobre on renouvelle cette injection. Le 30 octobre, l'animal pèse 2 kil. 510 et paraît vigoureux. Une nouvelle injection de 3 centimètres cubes de culture sur lait dilué au cinquième, bouillie, et de 2 centimètres cubes de liqueur de Gram, est pratiquée le 1er novembre. Dès lors, la déchéance survient, le poids tombe à 2.315 gr. le 17 novembre, à 2.200 gr. le 5 décembre, à 1.390 gr. le 26 janvier, et la mort survient en février dans un état squelettique.

Un cobaye de 740 grammes inoculé avec 1 centimètre cube de culture en bouillon bouillie, le 3 juin, meurt le 10 juin pesant 580 grammes.

Ces expériences nous prouvent la puissance cachectisante des toxines de l'entérocoque. Les principes cachectisants ne sont détruits ni par l'ébullition, ni par la température de 110 degrés, et l'addition de solution iodée, si elle les atténue, est impuissante à arrêter leur action (1). »

Rôle pathologique. —On trouvera une excellente étude de « l'entérocoque, agent pathogène » dans la thèse si complète du Dr Trastour. Nous y renvoyons le lecteur pour le détail des affections à entérocoques.

Disons seulement que l'entérocoque provoque des septicémies généralisées, primitives et secondaires, des entérites des nourrissons et des adultes. Il a été trouvé dans la dysenterie saisonnière, l'appendicite, les maladies du foie (ictères, cirrhoses, angiocholites, hépatites suppurées, abcès, etc.). Il cause des angines et des laryngites, des *broncho-pneumonies* (Rosenthal), des méningites. Il frappe l'appareil cardio-vasculaire et l'appareil génito-urinaire. On le rencontre seul ou associé.

Enfin il vit en saprophyte un peu partout. Chez l'homme, son lieu d'élection est le tube digestif dans toute sa longueur. On conçoit qu'il lui est facile dès lors de gagner les voies respiratoires. C'est l'associé le plus fréquent du bacille de Koch, sa présence dans les crachats que nous avons examinés a été constante. Dans un cas même il était seul. Le malade était un cavitaire avancé avec fièvre hectique, à grandes ascensions vespérales. Les examens multipliés de ses crachats ne nous ont jamais révélé le bacille de Koch.

C'est un point sur lequel nous aurons à revenir.

(1) Georges Rosenthal et Paul Chazarain. Travail du Laboratoire de M. le professeur Hayem.

4. — CLASSIFICATION

Le moment est venu de classer l'entérocoque, le streptocoque et le pneumocoque. La question se pose de la façon suivante :

Y a-t-il entre le pneumocoque et le streptocoque toute une série d'intermédiaires représentés par l'entérocoque et les diplocoques qui s'y rattachent?

Ou bien l'entérocoque est-il le type, le chef de file d'une classe et les deux autres, pneumocoque et streptocoque, n'en sont-ils que des variantes?

Car nous rejetons de suite la 3e hypothèse, qui ferait de l'entérocoque, soit un pneumocoque, soit un streptocoque. Il doit être à la fois les deux microbes ou bien n'être qu'un intermédiaire, mais il ne peut en aucune façon être un seul de ces microbes, comme le croient Nobécourt, qui fait de l'entérocoque un simple streptocoque, et le professeur agrégé Netter, qui en fait du pneumocoque. Cette divergence d'opinions prouve bien qu'il est *les deux* ou qu'il n'est *ni l'un, ni l'autre.*

Il se différencie d'abord du pneumocoque par son polymorphisme et celui de ses cultures.

Le pneumocoque prend, dans l'organisme, la forme diplococcique dans l'immense majorité des cas. On a pu même dire qu'il se présentait toujours en diplocoque. Ces diplocoques peuvent être réunis en courtes chaînettes. Mais si le pneumocoque parvient rarement à la forme bacillaire, on ne l'a jamais vu en grappes staphylococciques.

L'entérocoque, nous l'avons vu, est remarquable par son polymorphisme, bien qu'il se présente le plus souvent sous l'aspect diplococcique et streptodiplococcique.

Le *polymorphisme* de ses cultures différencie encore l'en-

térocoque du pneumocoque, dont le bouillon reste toujours clair, qui donne toujours sur gélose des colonies en gouttes de rosée et qui ne donne jamais la bande muqueuse, blanc jaunâtre du staphylocoque qu'on voit, rarement il est vrai, dans certaines cultures d'entérocoques.

La grosse différence consiste surtout dans *la vitalité* et *la résistance* de l'entérocoque, qui pousse sur gélatine et sur tous les milieux à la température de la chambre, qui est indéfiniment repiquable et qui résiste bien aux agents physiques et chimiques (antiseptiques). Les cultures du pneumocoque en bouillon meurent vite, en 5 à 6 jours, celles de l'entérocoque abandonnées à la température ordinaire sont encore vivantes plusieurs mois après l'ensemencement. Enfin l'entérocoque croît sur les milieux les plus pauvres.

L'entérocoque diffère d'autre part du streptocoque type par la *forme* de diplocoque auréolé qu'il prend dans l'organisme et que le streptocoque n'affecte jamais ; par *sa vitalité*, alors que le streptocoque en bouillon n'est plus repiquable au bout de 8 jours et meurt rapidement ; par son *polymorphisme*, car le streptocoque, qui a cependant lui aussi des formes très variées, ne se met ni en tétrades, ni en amas staphylococciques ; de plus, d'après Marmorek, les grains du streptocoque seraient toujours ronds et réguliers. Le streptocoque diffère encore de l'entérocoque par son peu de résistance.

Mais, si l'entérocoque diffère quelque peu du pneumocoque et du streptocoque pris séparément, on s'aperçoit bientôt, en les étudiant tous les trois parallèlement, que les caractères du streptocoque et du pneumocoque se synthétisent dans l'entérocoque.

Comme le pneumocoque, l'entérocoque se présente dans l'organisme sous la forme d'un diplocoque auréolé. Pour tous les deux, cette capsule peut manquer.

Comme le pneumocoque, il donne dans le bouillon de courtes chaînettes de diplocoques.

Comme le pneumocoque, il donne sur agar un semis de colonies en gouttelettes de rosée.

Comme le pneumocoque, il tue la souris de septicémie.

Comme le pneumocoque, il donne de bons résultats sur le sérum du lapin (Leroy des Barres et Weinberg).

Comme le pneumocoque, il se cultive en anaérobie et, comme lui, sa virulence se conserve plus longtemps dans ce cas.

Quant au streptocoque, sa morphologie et ses cultures le différencient peu de l'entérocoque, si ce n'est toutefois la présence inconstante de la capsule. Il tue le lapin de la même façon. Comme pour l'entérocoque, il y a tantôt un érysipèle, tantôt une septicémie généralisée, tantôt une cachexie lente. L'entérocoque a des propriétés pyogènes au même titre que le streptocoque.

Ces dissemblances et ces ressemblances de l'entérocoque avec le streptocoque et le pneumocoque, le polymorphisme considérable du diplocoque de Thiercelin expliquent l'embarras des auteurs qui, ne connaissant pas encore l'entérocoque ou ne l'admettant pas, se demandent avec anxiété à quel microorganisme ils ont affaire. Tantôt ils en font une variété exceptionnelle du streptocoque ou du pneumocoque auxquels ils le rattachent, tantôt ils sont obligés de créer non pas une, mais plusieurs espèces nouvelles. Tel le *diplococcus hemophilus perlucidus* de Legros, qui pousse difficilement sur sérum, mal sur pomme de terre, très difficilement dans le sérum de Marmorek. Il meurt en 8 jours, mais peut avoir aussi une vitalité beaucoup plus longue (3 semaines). Il ne coagule pas le lait. A côté de lui, le même auteur décrit le *diplococcus hemophilus albus* qui donne des colonies translucides ou opalescentes, parfois aussi rondes et blanches, poussant à la température ordinaire. Tels sont aussi les divers

streptocoques encapsulés que nous avons étudiés précédemment. Tel est encore le diplostreptocoque de Triboulet et Coyon, tel celui de Claude et Bloch.

Dans un cas d'infection secondaire dans la typhoïde, Leroux et Lorrain trouvent un diplocoque qu'ils ne savent à quelle espèce rattacher :

« Tout d'abord nous avons pensé être en présence du *streptocoque*, mais la mort rapide en 15 heures du premier lapin inoculé (n° 95) a éveillé notre attention. Nous n'avons jamais isolé, jusqu'à présent, de streptocoque aussi virulent pour le lapin, avant tout renforcement. Les cultures du sang de ce lapin sur gélose, donnant des colonies beaucoup plus grandes que celles du streptocoque, le groupement staphylococcique de ces cultures, leur teinte jaune paille nous ont fait penser qu'il ne saurait s'agir d'une variété de streptocoque.

« Il ne saurait non plus être question du *pneumocoque*.

« Notre hésitation a été beaucoup plus grande vis-à-vis du staphylocoque et notamment du *staphylocoque doré*. Cependant nous notons quelques différences.

« *a*) La teinte des cultures sur gélose est un peu spéciale : elle est jaune paille et non dorée.

« *b*) Certaines cultures sur gélose se présentent sous forme de petites colonies translucides, en gouttes de rosée (culture du sang du cœur d'Adrienne A...). Par les réensemencements, on peut revenir au type le plus fréquemment observé.

« *c*) Le lait est faiblement coagulé, parfois pas du tout.

« *d*) La gélatine n'est pas liquéfiée.

« *e*) Dans le sérum antidiphtérique, les cultures se présentent au microscope sous forme de longues chaînettes, ce que nous n'avons pas observé avec des échantillons de staphylocoques ensemencés dans les mêmes conditions.

« *f*) Ce diplocoque est extrêmement virulent pour le lapin en inoculation intra-veineuse.

« Par l'inoculation sous-cutanée, il ne détermine pas d'abcès chaud. De même chez le cobaye.

« *g*) Il tue généralement les animaux par septicémie : on le retrouve dans le sang et on constate fréquemment des épanchements clairs, citrins, dans les séreuses (péritoine, plèvre, péricarde). La formule leucocytaire de ces épanchements est caractérisée par de la mononucléose.

« *h*) On ne retrouve pas, dans ces cas de septicémie, les abcès miliaires du rein, si fréquents dans les cas de staphylococcie (Widal et Meslay, Hirtz et Delamarre).

« Ce diplocoque se rapproche de l'*entérocoque* par ce fait que, dans les vieilles cultures, son aspect change et qu'il tend à prendre une forme bacillaire. Mais nous notons, d'autre part, d'assez grandes différences :

« *a*) Les cultures sur gélose ne sont guère comparables.

« *b*) L'entérocoque ne pousse pour ainsi dire pas sur pomme de terre.

« *c*) L'entérocoque cultivé dans certains milieux, et notamment dans le bouillon avec addition de bichromate de potasse, prend des formes allongées que nous n'avons pas observées.

« *d*) L'entérocoque est virulent pour la souris ; le diplocoque ne l'est pas d'une façon constante, en tous cas, moins que pour le lapin.

« Nous avons eu tout récemment l'occasion d'isoler dans le liquide céphalo-rachidien d'un enfant un microbe que nous pensons être l'entérocoque. Il diffère par bien des points du diplocoque isolé par nous dans la précédente observation. »

Nous ajouterons simplement à cette intéressante observation que l'entérocoque donne parfaitement des cultures semblables à celles dont parlent les auteurs et que sa virulence pour la souris peut-être inconstante, nous l'avons constaté bien des fois.

L'existence de l'entérocoque ne faisant plus de doute, les uns, avec Rosenthal, en font une espèce microbienne intermédiaire au pneumocoque et au streptocoque et formant la transition entre les deux espèces. Ce serait une forme de passage.

Pour Thiercelin, l'entérocoque est le type primitif dont les deux autres ne sont que des dérivés. Il se base sur la vitalité considérable de l'entérocoque :

« Il y a autant de points de ressemblance et autant de différences entre le streptocoque et le diplocoque commun qu'entre celui-ci et le pneumocoque. Si nous osions même exprimer toute notre pensée, nous dirions que le diplocoque commun est le microbe saprophyte duquel dérivent les deux autres, streptocoque et pneumocoque, qui ne seraient ainsi que des variétés d'une même espèce dont le type primitif est le diplocoque commun. Il nous semble que la grande variabilité que nous avons constatée dans la morphologie et dans les caractères des cultures de l'entérocoque nous autorise en effet à émettre cette hypothèse. »

C'est l'opinion à laquelle nous nous rallions. Les seules différences entre l'entérocoque et les deux autres microcoques sont le *polymorphisme* et la *vitalité*.

Le polymorphisme tient uniquement à des formes d'involution, comme l'ont bien établi Thiercelin et Jouhaud.

La vitalité se comprend fort bien puisqu'il s'agit du microbe type.

En résumé :

Le streptocoque et le pneumocoque ne sont que des entérocoques à vitalité atténuée.

L'entérocoque n'est pas une forme de passage, car si on peut faire du pneumocoque et du streptocoque avec de l'entérocoque, la réciproque n'existe pas.

Le streptocoque et l'entérocoque ne diffèrent pas dans les cultures, mais peuvent différer dans l'organisme.

Le pneumocoque et l'entérocoque ne diffèrent pas dans l'organisme, mais peuvent différer dans les cultures.

Il n'y a pas de raisons de séparer ces trois microbes en espèces distinctes. Dans tous les cas, qu'on ait affaire au pneumocoque ou au streptocoque, il s'agit d'un seul et même microbe : *le diplostreptocoque ou entérocoque plus ou moins modifié.*

De même qu'il y a nombre d'érysipèles dus non pas au streptocoque, forme atténuée de l'entérocoque, mais bien à l'entérocoque lui-même, de même nous avons trouvé des *pneumonies franches à entérocoques.*

La vitalité était très variable, mais toujours beaucoup plus grande que celle du pneumocoque type. (Nous avons déjà vu d'ailleurs que cette vitalité de l'entérocoque pouvait varier dans des porportions infinies.)

Nous n'avons pas fait la séro-réaction. V. Griffon admet, en effet, que le sérum d'un malade peut n'agglutiner que son pneumocoque.

Nous citerons trois cas de pneumonie franche aiguë et un de pneumonie chez un tuberculeux où l'examen n'a révélé que l'entérocoque (au moins dans 3 cas).

1re Observation relative a la pathogénie de l'entérocoque.

Pneumonie lobaire aiguë franche en pleine ascension thermique.
(No 6. Salle Bazin).

L'examen des crachats pratiqué le 8 *mars* montre des diplocoque encapsulés gardant le Gram (Pl. V, fig. 8).

Ils sont inoculés à une souris blanche ce même jour et ensemencés dans des tubes de bouillon de peptone, sur gélose et sur gélose-sang.

Nous avons suivi la même technique que pour nos crachats tuber-

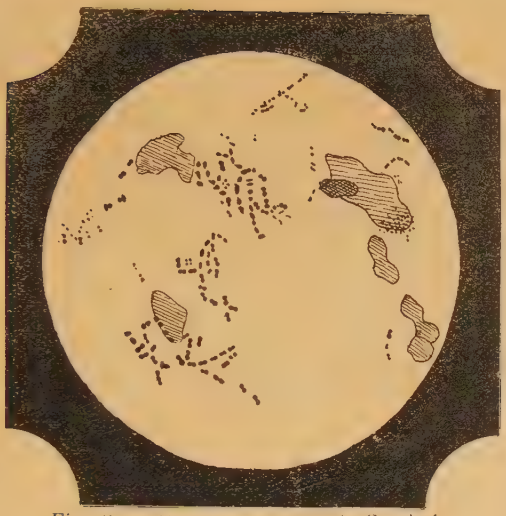

Fig. 8. — Entérocoque dans le Crachat.

Fig. 9. — Entérocoque dans le Bouillon.

culeux, c'est-à-dire que nous les avons lavés, d'après la méthode de Kitasato. Les ensemencements ont été faits avec les parties colorées, fibrineuses.

Etuve à 37° pendant 24 heures.

Bouillon.

Le *9 mars*, après 24 heures à l'étuve, le bouillon est uniformément trouble et l'examen microscopique montre des diplocoques en chaînettes gardant le Gram, d'autre isolés et de longs filaments (Pl. V, fig. 9).

Il est repiqué sur agar et sur agar-sang, tube I, tube II.

I. — Le 10 mars, après 24 heures à 37°, le tube I (*agar simple*) montre de fines colonies en pointillé, d'aspect différent.

Les unes en effet sont *blanches* (A).

Les autres *transparentes* (B).

L'examen montre un gros diplocoque et des chaînettes de diplocoques plus petits.

Les colonies blanches (A) sont repiquées : sur gélose (*a*).
— — sur bouillon (*b*).
— — sur gélatine (*c*).

Les colonies transparentes (B) de même : sur gélose (*d*).
— — sur bouillon (*e*).
— — sur gélatine (*f*).

A. Le *lendemain 11 mars*, après 24 heures à l'étuve, nous voyons.

En *a* (gélose) : de *fines colonies transparentes* en gouttes de rosée.

Elles s'effaceront légèrement les jours suivants, mais seront encore visibles pendant fort longtemps, sans cesser d'être transparentes.

Examen : diplocoques et diplobacilles en chaînettes. Elles sont repiquées le lendemain 12 mars en bouillon qui se trouble après 24 heures et montre *à l'examen* un gros diplocoque.

Ce bouillon, ensemencé le 14 sur gélose, donne le 15, après 24 heures à l'étuve, un *beau pointillé blanc*.

Examen : diplocoques en chaînettes à grains irréguliers (Pl. VI, fig. 11).

En *b* (bouillon) : un léger trouble qui s'éclaircit en trois jours

Repiqué le 12 (24 heures après) sur gélose, ce bouillon donne le 14 un *beau pointillé blanc.*

Examen : l'examen du bouillon donne un gros diplocoque auréolé, parfois en courtes chaînettes, et des diplocoques isolés ou en chaînettes plus petits.

Tous ces éléments gardent bien le Gram.

En *c* (gélatine) : rien d'apparent tout d'abord. Puis un léger pointillé les jours suivants. Il se développe peu à peu et devient très beau et très visible le 29 mars, *soit 18 jours après.*

B. Le 11 mars, après 24 heures à l'étuve, les colonies transparentes B ont donné :

En *d* (gélose) : un fin pointillé blanc qui restera longtemps visible.

En *e* (bouillon) : un léger trouble. Repiqué le 14 sur gélose, il y donne des colonies transparentes disparaissant vite.

En *f* (sur gélatine) : rien d'apparent.

Les bouillons de *A* et de *B* s'éclaircissent tous rapidement. Toutes les colonies sur gélose datant du 10, du 12 et du 14 mars sont encore visibles le 6 mai. Mais les bouillons repiqués le 6 mai sur gélose ne donnent rien.

II. — Le bouillon primitif a été ensemencé également le 9 mars sur *gélose-sang* (tube II).

Le 10 mars, après 24 heures à 37°, il donne lui aussi un fin *pointillé blanc* (c) et un fin *pointillé transparent D.*

Le 1er est repiqué sur gélose (*g*) et sur bouillon (*h*).

Le pointillé transparent, sur gélose et sur gélose-sang.

C. Le lendemain 11 mars, après 24 heures à 37°, nous voyons :

En *g* (sur gélose), fines colonies transparentes dont quelques-unes blanchissent le lendemain 12 mars. Elles sont repiquées les unes et les autres en bouillon, les blanches en 1 les autres en 2.

Ces bouillons 1 et 2, portés à l'étuve, restent clairs. Ils sont repiqués le 14 sur gélose et donnent tous les deux un pointillé blanc identique.

Le 26 mai, *après deux mois 1/2*, les colonies sur gélose provenant du tube de bouillon 2, qui ont été laissées à la température du laboratoire, sont repiquées en bouillon qui, porté à l'étuve, se trouble légèrement le lendemain et,

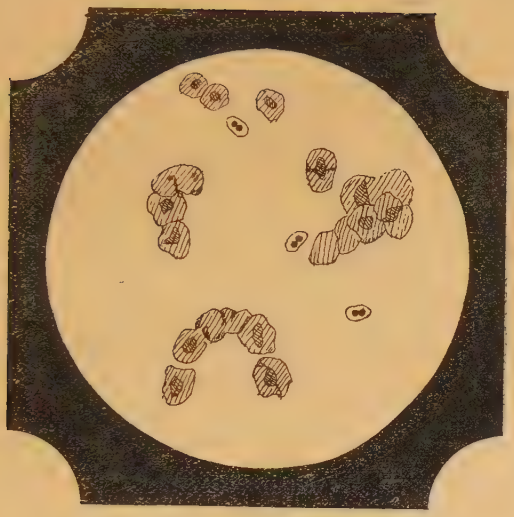

Figure 10. — Sang de la première souris.

Figure 11. — Entérocoque sur gélose.

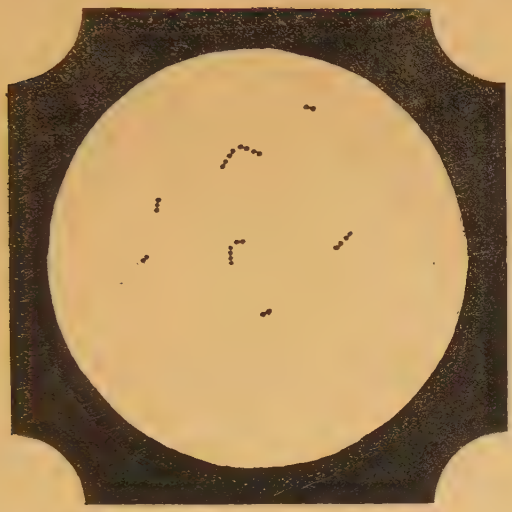

Figure 12. — Entérocoque dans le bouillon *h*.

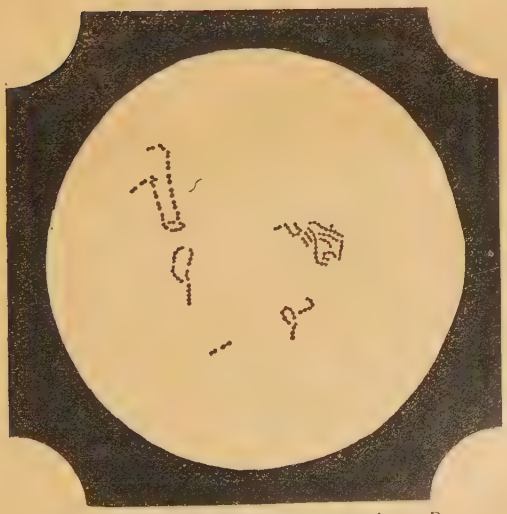

Figure 13. — Entérocoque sur gélose D.

repiqué sur gélose, donne le 28 mai un beau pointillé d'entérocoque.

en *h* (bouillon). Léger trouble.

Examen (Pl. VII, figure 12).

Repiqué sur gélose : beau pointillé blanc.

D. Le repiquage des colonies transparentes sur gélose et sur gélose-sang a donné, dans les deux cas, de fines colonies blanches encore bien visibles le 20 avril.

Examen : chaînettes et formes bacillaires (Pl. VII, figure 13).

Gélose et gélose-sang.

Tous les tubes ensemencés le 8 mars avec les crachats donnent le 10 de fines colonies transparentes.

Celles sur gélose-sang repiquées sur gélose simple donnent des colonies semblables.

L'examen pratiqué le 17 mars, après 7 jours, montre de très longues chaînettes de petits diplocoques et des chaînes formées de gros monocoques. Il y a aussi quelques grappes.

Ces colonies, repiquées en bouillon le 12, le troublent rapidement; il s'éclaircit ensuite en donnant un dépôt floconneux.

Examiné, après 15 jours, il montre de longues chaînes formées de diplocoques. D'autres chaînettes sont formées d'éléments très irréguliers. Il y a aussi des bacilles courts, parfois en diplobacilles et quelques grains énormes.

Ce bouillon, repiqué sur gélose le 14 mars, donne, le 15, de fines colonies transparentes qui blanchissent le lendemain et sont encore bien visibles *le 6 mai*. A cette époque, le bouillon n'est plus repiquable.

Les crachats, examinés de nouveau après la défervescence, montrent des diplocoques sans capsules.

La souris est morte le 13 mars, *5 jours après son inoculation*. L'examen du sang montre un gros diplocoque encapsulé gardant le Gram (Pl. VI, figure 10).

Le sang du cœur est mis en culture sur bouillon et gélose. Après 24 heures, le bouillon est inoculé à une deuxième souris le 14 mars. Ce bouillon, repiqué le 15 sur gélose, ne donne rien. La culture sur agar reste négative et la souris ne meurt pas.

Nous voyons d'après cette observation que la longue vitalité et le polymorphisme des éléments et des cultures ne peu-

vent se rapporter au pneumocoque. De plus la première souris n'est morte qu'en 5 jours.

2e Observation relative a la pathogénie de l'entérocoque.

Pneumonie lobaire aiguë franche (crachats rouillés, matité, vibrations augmentees, points de côté, dyspnée, etc.).

(N° 21, Salle Bazin)

Examen des crachats le 16 mai. — Diplocoques non capsulés, chaînettes de diplocoques, gardant le Gram.

Mise en culture le même jour sur gélose, gélose-sang et gélose glycérinée.

Tubes 1, 2, 3.

1. (Gélose). Le 18 ; après 48 heures à 37°, fines colonies blanches repiquées immédiatement sur gélose.

Le 19, fin pointillé devenant blanc le lendemain, encore visible le 30 (1). Laissées alors hors l'étuve jusqu'au surlendemain, ces colonies sont ensemencées dans un tube de bouillon mis à l'étuve à 37°. En 24 heures, le 22, le bouillon est trouble et donne un dépôt floconneux spiralé. Il est alors laissé hors l'étuve pendant 4 jours et, le 26, est repiqué sur gélose (2). On y voit au bout de 4 jours de petites gouttelettes brillantes, hyalines, difficiles à apercevoir.

Examen : rares petits diplocoques se colorant très mal.

2. (Gélose). L'aspect des colonies est le même que pour le tube 1. Mais, repiqué en bouillon, celui-ci, laissé quatre jours hors l'étuve, n'ensemence pas la gélose. L'examen a montré, dans le bouillon et sur le 1er tube de gélose, des chaînettes se colorant très mal.

3. (Gélose glycérinée). En 48 heures, le 18 mai, points blancs et fines colonies transparentes.

a) Les premiers sont repiqués sur gélose et donnent en 48 heures à l'étuve un pointillé transparent. Ce tube de gélose est laissé hors l'étuve. Examiné deux jours après, on y voit de très petits diplocoques isolés ou en chaînettes. Repiqué en bouillon, celui-ci n'ensemence plus la gélose au bout de trois jours.

b) Les fines colonies transparentes ont été, comme les précéden-

(1) Cette colonie sur gélose, examinée le 26 (elle est alors âgée de 8 jours), montre des diplocoques et de très courtes chaînettes se colorant mal.

(2) Examiné auparavant, il montre des chaînettes à petits éléments.

Figure 14. — Entérocoque dans le bouillon b.

tes, repiquées sur gélose le 18. Le lendemain, nous avons un fin pointillé bleuté. Laissé alors hors l'étuve, il reste bien visible et nous le repiquons en bouillon *8 jours après* (le 27). Après 24 heures à l'étuve, celui-ci est légèrement troublé. Examiné, on voit un gros diplocoque isolé ou en chaînettes, parfois en flammes de bougie, se colorant bien. D'autres éléments plus petits forment des chaînettes et des amas (Pl. VIII, figure 14).

Repiqué sur gélose, ce bouillon donne en 48 heures un fin pointillé transparent. L'examen montre des diplocoques en grappes.

Les colonies sur gélose-sang se sont bien conservées.

Les colonies sur gélose sont toutes repiquées en bouillon et ceux-ci laissés à la température de la chambre pendant trois semaines. Repiqués alors sur gélose, ils n'ont rien donné.

La vitalité est ici variable. Cependant on songera plutôt à l'entérocoque.

3e Observation relative a la pathogénie de l'entérocoque.

(No 29. Salle Bazin.)

Pneumonie lobaire franche aiguë (crachats rouillés, matité, augmentation des vibrations, dyspnée, etc.). Température 40°, 1. Herpès labial.

Examen du crachat : diplocoques, dont quelques-uns seulement sont capsulés, gardant le Gram (Pl. IX, fig. 15).

Mise en culture le 24 mai sur agar, agar-sang et bouillon.

Inoculation à la souris le même jour.

Le 25 mai (24 heures après), la souris meurt. Le sang du cœur, recueilli aseptiquement immédiatement après la mort, est mis en culture sur agar et bouillon. Ce sang examiné montre de très nombreux diplocoques encapsulés, gardant le Gram (Pl. IX, fig. 16).

Cultures : le 25 mai, les cultures du crachat de la veille ont toutes donné un beau pointillé blanc.

Sur gélose : ces colonies, repiquées le 25 mai sur gélose, donnent le 26 de fines colonies en pointillé blanc qui, mises hors l'étuve ce même jour, montrent le 27 de gros points blancs qui s'effacent peu à peu, mais sans cesser d'être visibles. Repiqués le 2 juin en bouillon, l'un des tubes, après 24 heures à l'étuve, est trouble, l'autre est

clair. Tous deux repiqués le 4 juin sur gélose donnent le 6 un fin pointillé. Le 23 juin, ni l'un ni l'autre ne donnent rien.

Sur gélose sang : A. Le tube A nous a donné, le 25, un pointillé blanc. Il est repiqué sur gélose ordinaire et donne, le 26, un beau pointillé légèrement transparent. Il est alors laissé hors l'étuve.

Le 1er tube A, laissé dès le 25 à la température de la chambre, nous montre le 26 un fin pointillé transparent, invisible la veille, qui est repiqué immédiatement sur gélose ordinaire en C. Le 27, C nous donne un pointillé bleuté.

B. Les colonies de B, repiquées le 25 comme celles de A de la gélose-sang sur gélose ordinaire ne présentent d'abord rien, puis, le 28, un pointillé très fin qui devient blanc le 30. Repiqué en bouillon le même jour, il se trouble le 31 et donne un dépôt qui forme une spirale par l'agitation.

Les colonies sur gélose examinées ce jour montrent :

De belles chaînettes de petits diplocoques (Pl. X, fig. 17).

L'examen du bouillon : des chaînettes de diplocoques non homogènes.

Il est laissé hors d'étuve le 2 juin. Le 23 juin, il ne donne aucune colonie.

Culture en bouillon.

Le tube de bouillon primitif est repiqué sur agar le 25 mai.

Le 26, on voit sur la gélose deux sortes de colonies : les unes très fines, presque invisibles, qui sont repiquées en D sur gélose, les autres plus grosses et plus blanches qui sont repiquées en É.

D. Le 27 mai (après 24 h. à l'étuve), D présente un pointillé blanc très fin. Repiqué en bouillon le 30, il le trouble le 31, en donnant un léger dépôt spiralé.

Examen. — Le 2 juin, des colonies sur gélose datant du 26 : diplocoques isolés ou en petits amas bien colorés.

Du bouillon du 30 : diplocoques isolés et en chaînettes, non homogènes, bien colorés.

Le bouillon est laissé hors l'étuve le 2 juin, et n'est plus repiquable le 23.

E, a donné le 27 mai un fin pointillé transparent. Il est repiqué sur gélose-sang et donne le 29 un fin pointillé bien visible.

E est aussi repiqué en bouillon le 30. Il le trouble le 31, en donnant un léger dépôt spiralé.

Examen. — Colonies sur gélose du 27 mai :

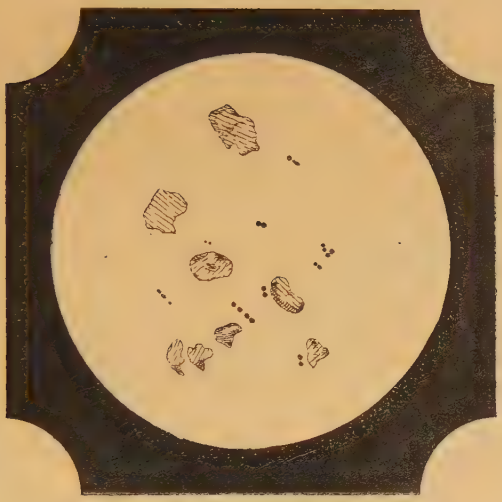

Fig. 15. — Entérocoque dans le crachat.

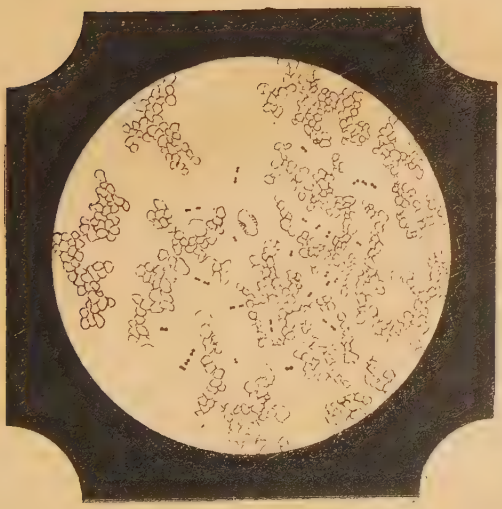

Fig. 16. — Sang de la souris.

Fig. 17. — Entérocoque sur gélose B.

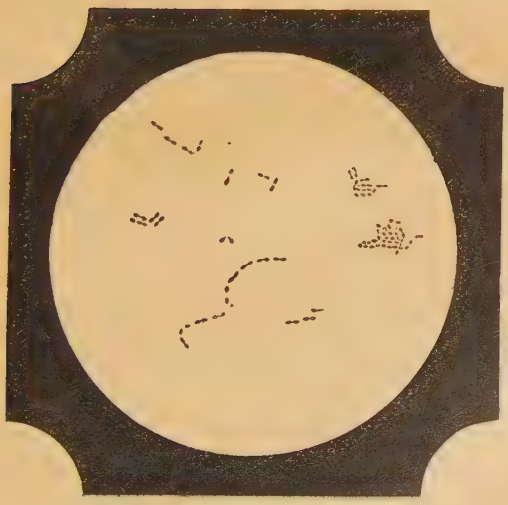

Fig. 18. — Entérocoque sur gélose E.

Gros diplocoques isolés, beaucoup en points d'exclamation et en fer de lance. Longues chaînettes non homogènes à gros éléments. Grappes staphylococciques (Pl. X, fig. 18).

Bouillon : chaînettes courtes.

Le bouillon est laissé hors l'étuve le 2 juin.

Repiqué le 20 juin sur gélose, il donne le 23 quelques points blancs isolés (grains de semoule).

Les tubes ensemencés avec le sang de la souris n'ont rien donné.

On ne peut songer ici au pneumocoque, malgré la mort de la souris en 24 heures.

4e Observation relative a la pathogénie de l'entérocoque.

Pneumonie chez un tuberculeux.

(No 20. Salle Bazin.)

Le crachat, examiné le 8 mars, en pleine ascension thermique, montre des diplocoques encapsulés gardant le Gram (Pl. XI, fig. 19), et d'assez nombreux bacilles de Koch.

Les crachats sont mis en culture le 8 mars sur gélose, gélose-sang et bouillon peptoné.

On trouvera l'observation complète dans la 3e partie de ce travail.

Disons seulement ce qui a rapport à notre diplocoque.

Les premiers ensemencements sur gélose et sur gélose-sang nous ont donné dès le lendemain, 9 mars, des colonies en pointillé très fin : les unes blanches, les autres plus fines et transparentes.

A. Les premières montrent, à l'examen, un petit coccus en chaînettes, en diplocoques et en grappes.

Elles sont repiquées sur gélose et donnent, après 24 heures à 37°, des colonies semblables, en pointillé blanc (10 mars). Elles sont repiquées en bouillon qui reste clair. Il est laissé 6 jours à la température ordinaire et, repiqué sur gélose, donne le 16 mars de fines colonies transparentes, encore vivantes le 6 mai.

Les premières colonies sur gélose, datant du 9, sont peu visibles le 16. Elles sont examinées et montrent des chaînettes de diplocoques à grains irréguliers, des chaînes strepto-bacillaires et des chaînettes formées à la fois de bacilles et de cocci.

Parfois aussi les diplocoques se réunissent en grappes et affectent

la forme de staphylocoques. Tous ces éléments gardent le Gram.

Examinées de nouveau le 19 mars, on y voit surtout des diplocoques isolés, des grappes et des chaînettes formées de monocoques, tous se colorant bien. Dans le bouillon, il y a de belles chaînettes non homogènes.

Ces colonies sont encore très nettes le 6 mai.

B. Les deuxièmes colonies du premier tube, très fines et transparentes, ont également été repiquées le 9 mars sur gélose et aussi sur gélose-sang. Elles y donnent des colonies semblables qui donnent ensuite sur gélose un fin pointillé blanc. Mais toutes ces colonies sur gélose ou gélose-sang s'effacent rapidement et ne fertilisent pas des tubes de bouillon. L'examen, pratiqué le 16 mars, ne révèle rien.

Bouillon. — Le bouillon ensemencé le 8 mars avec les crachats et repiqué le 9 mars a également donné sur gélose des colonies fines en pointillé, les unes blanches, les autres transparentes. Pour la commodité de la description, nous les désignerons par les lettres que portaient nos tubes.

Après ensemencement du bouillon sur la gélose, on obtient donc le 11 mars :

1° De fines colonies transparentes en F, A, E, D ;

2° De fines colonies blanches en C.

Remises à l'étuve, on voit le 12 mars F, A, D, s'effacer tandis que E perd sa transparence pour devenir un pointillé blanc.

Le 15 mars, on a toujours F, A, D, transparents et peu visibles ; en C et E un beau pointillé blanc bien visible.

Tous sont repiqués ce jour en bouillon (6e jour).

Les bouillons restent clairs le lendemain 16 mars.

L'examen des colonies sur gélose de E et C montre de petits diplocoques à grains irréguliers, gardant le Gram.

Le 17 mars, les bouillons de F, A, D (des colonies transparentes) sont repiqués sur gélose. Etuve à 37°.

Le 18, F n'a rien donné, mais D et A ont donné des colonies transparentes très peu visibles.

L'examen de A montre :

Sur gélose : de belles chaînettes de grands diplocoques, parfois strepto-bacillaires.

En bouillon : belles chaînettes de diplocoques à grains réguliers.

Les mêmes crachats sont examinés de nouveau le 23 mars, alors

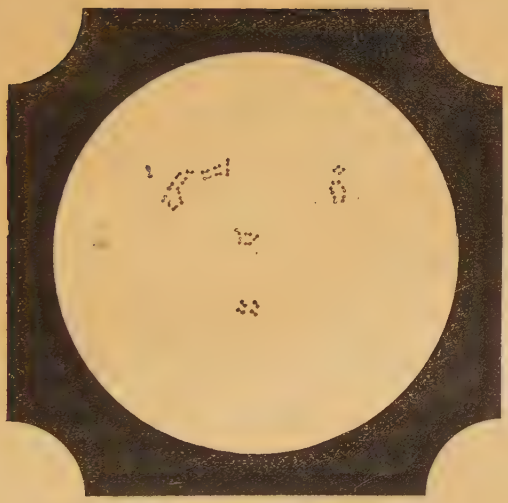

Fig. 19. — Entérocoque dans le crachat.

que la défervescence est terminée. Il n'y a plus que de légères ascensions de température le soir.

Examen des crachats : très rares bacilles de Koch, gros diplocoques et grosses chaînettes à grains irréguliers, quelques diplobacilles, tous gardant le Gram.

On retrouve le coli et les divers éléments que précédemment. Le crachat est ensemencé le 23 mars.

On obtient, le 25, sur gélose, de fines colonies qui, repiquées sur gélose-sang, donnent, le 26, un fin pointillé blanc.

Ces colonies forment ensuite des points plus gros et deviennent d'un blanc grisâtre (30 mars), sans cesser d'être visibles (1). Elles sont repiquées en bouillon qui reste clair et qui, repiqué sur gélose le 5 avril, ne donne rien.

Les autres colonies, repiquées sur gélose ordinaire, restent visibles très longtemps mais ne sont plus repiquables

On voit par ces exemples que les microcoques capsulés ou non, que nous avons rencontrés dans les crachats des pneumoniques (le plus souvent à l'exclusion de tout autre germe) s'ils n'ont pas manifesté la grande vitalité de l'entérocoque ont, du moins, dépassé de beaucoup pour la plupart la limite de vitalité du pneumocoque.

De plus, le polymorphisme de leurs cultures et de leurs éléments prouve bien qu'il s'agit ici de l'entérocoque. Que la vitalité devienne moindre, que le polymorphisme s'atténue, nous aurons de véritables pneumocoques.

Quoi qu'il en soit, nous avons des pneumonies franches à entérocoque. Celui-ci se différenciera du pneumocoque par sa vitalité. Si on persiste au contraire à admettre que la pneumonie franche ne peut être causée que par le pneumocoque, il faut alors renier tout ce qui a été dit sur sa vitalité, car nous aurions dans nos cas des pneumocoques qui vivent fort longtemps à la température ordinaire, qui poussent sur gélatine, qui ne tuent pas la souris en 24 heures, qui prennent des formes staphylococciques. Ces pneumocoques seraient du coup de véritables entérocoques.

Entérocoque dans l'érysipèle. — Dans le même ordre d'idées, nous avons recherché comment se comportait, dans des cultures successives, le streptocoque type, retiré de l'érysipèle.

(1) Ce qu'il y a de remarquable c'est que, à l'examen de ces colonies, on trouvait un streptocoque à gros éléments réguliers, perdant le Gram. C'était à certainement un signe de vitalité amoindrie.

Sur notre demande, M. Ch. Lattraye (de l'Observatoire Municipal) voulut bien nous fournir des cultures pures de streptocoques qu'il tenait de l'Institut Pasteur et dont la pureté avait été vérifiée. Ces cultures étaient en bouillon carbonaté, le streptocoque provenait d'un érysipèle.

Un de ces tubes primitifs fut mis en culture le 21 avril sur gélose, bouillon et gélatine.

A. — Sur gélose.

On obtient le 22 avril, après 24 heures à l'étuve à 37°, un petit pointillé blanc confluent. Il est repiqué :

Sur gélose (tube I).

Sur bouillon (tube II).

Le lendemain, 23 avril, le pointillé de A s'est accentué; parmi les colonies, les unes sont blanches et très nettes; les autres pâles et effacées.

L'*examen* microscopique montre les colonies blanches formées de chaînettes imbriquées en grappes staphylococciques; quelques-unes sont formées de petits diplocoques; d'autres, à cocci plus gros, ne comptent que trois éléments.

Les colonies pâles montrent des chainettes régulières et homogènes à gros éléments, et des grappes. Dans le culot, grosses chaînes semblables. Toutes gardent le Gram.

I. Le tube I montre un pointillé très fin, peu apparent. (*Examen :* chaînettes à éléments simples, parfois irréguliers et non homogènes). Ce pointillé devient plus confluent et plus net les jours suivants.

Le 27 avril, il est laissé à la température de la chambre. Bleuté, translucide, il est encore bien net le 4 mai, malgré la dessiccation. Repiqué à ce moment en bouillon, il n'a rien donné.

II. — Le tube II de bouillon, le 23 avril, est clair avec un léger dépôt au fond adhérent au verre. (*Examen :* chaînettes homogènes formées d'éléments simples, et grappes).

Il est repiqué sur gélose en 1, puis laissé hors l'étuve.

(Il repiqué le 10 mai n'a rien donné.)

1. — Après 48 heures (25 avril) : pointillé blanc très net, mais paraissant formé de deux sortes de colonies, comme le tube primitif A, les unes blanches, les autres bleutées. Les blanches sont repiquées le 27 sur gélose en a et b.

Quant au 1, mis hors l'étuve le 28 avril, ses colonies restent bien visibles le 4 mai (après 11 jours). Repiquées alors, elles donnent

Figure 20. — Colonie a.

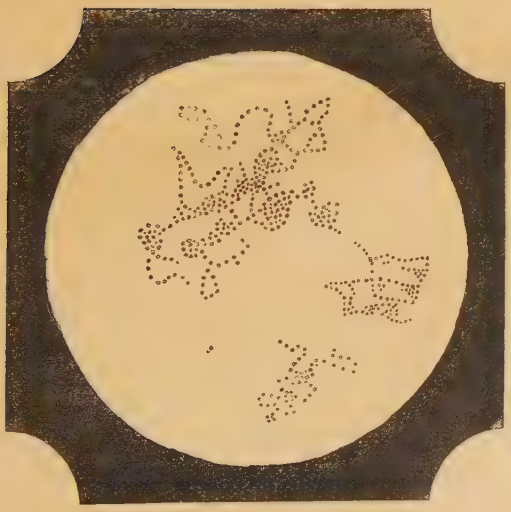

Figure 21. — Colonie b.

après 24 heures dans le bouillon, qui est troublé, puis s'éclaircit, un dépôt adhérent au verre très abondant.

a montre le 28 sur gélose un pointillé très peu visible qui devient *de fines gouttelettes transparentes, brillantes, hyalines le lendemain* (entérocoque).

b montre le même jour un beau pointillé blanc.

Les colonies de a et de b résultant de l'ensemencement d'une seule petite colonie blanche de 1 ont donc cependant un aspect différent.

Examinées le 30 avril:

a: *Colonie:* diplocoques isolés, en chaînettes ou en grappes. Quelques chaînettes sont à 3 gros grains simples. *Culot:* grappes, grosses chaînettes longues et non homogènes, formées de diplocoques et parfois dans la même chaîne de grains isolés.

D'autres chaînes sont formées de grains irréguliers dont certains sont allongés (Pl. XII, fig. 20).

b: *Colonie:* diplocoques en courtes chaînettes, et en grappes staphylococciques. *Culot:* grosses chaînettes à grains irréguliers, grappes, diplocoques en chaînettes; quelques-unes sont à trois éléments, certaines sont régulières (Pl. XII, fig. 21).

Les colonies de a et b, encore bien nettes le 4 mai, bien qu'elles aient été laissées en dehors de l'étuve à partir du 30 avril, sont repiquées en bouillon qu'elles troublent en 24 heures, en formant au fond un léger dépôt spiralé.

Le 25 avril, le 1er tube d'ensemencement sur gélose, le tube A, présente toujours, semble-t-il, deux sortes de colonies en pointillé.

Les blanches sont repiquées sur gélose en III et en IV et le lendemain en VI les autres bleutées sur gélose en V.

III montre le lendemain un pointillé transparent confluent qui s'efface légèrement les jours suivants et qui, laissé hors l'étuve le 28 avril, montre encore le 30 un pointillé bleuté dont quelques colonies blanchissent. Le 10 mai, mort.

IV affecte d'abord le même aspect et montre ensuite le 29 deux sortes de pointillé comme A. Repiqué en bouillon le 5 mai, il le trouble et donne un dépôt très abondant.

VI donne après 48 heures (le 28) deux sortes de colonies, les unes sensiblement plus grosses et plus blanches que les autres.

Examen : Colonies blanches : grappes, diplocoques, grosses chaînettes de diplocoques d'autres chaînes sont formées de grains irréguliers.

Colonies claires : grappes et diplocoques.

Les premières sont repiquées sur gélose en 2 ; les autres en 3. Le 29, toutes les colonies sont blanches : elles sont laissées hors l'étuve. Repiquées le 2 mai en bouillon, elles le troublent, en donnant un dépôt adhérent au verre. Le bouillon s'éclaircit ensuite. Repiqué le 5 sur gélose, il donne un beau pointillé blanc.

2. Le 29 (après 24 heures) très fines colonies peu visibles, sauf aux endroits où le fil a touché, où elles sont blanches. Repiqué le 5 mai sur bouillon, il ne donne rien.

3. Le 29, pointillé peu visible. Repiqué en bouillon le 5 mai, il le trouble en donnant des grumeaux adhérents au verre.

V n'a rien donné.

Le 27 avril, les colonies blanches de A sont de nouveau repiquées sur gélose.

Elles donnent le 28 un pointillé peu visible qui, repiqué en bouillon le 5 mai, le trouble en donnant un dépôt très abondant.

L'examen pratiqué le 10 mai montre des chaînettes formées de grains irréguliers, certaines formées de diplocoques, certaines homogènes. Il y a aussi des grappes et des diplocoques isolés.

B. — Sur bouillon.

L'ensemencement du bouillon le 21 avril donne le 22 un trouble avec de légers flocons. Il est repiqué sur gélose le même jour. Le lendemain 23, il s'est éclairci en donnant un dépôt floconneux blanc — (chaînettes à monocoques réguliers — de plus, forme strepto-bacillaire).

Mis hors l'étuve le 27, il est repiqué sur gélose le 2 mai et ne donne rien.

Son repiquage du 22 avril sur gélose donne, le 23, un beau pointillé gris bleuté qui devient transparent le 25. Quelques-uns de ces points blanchissent le 26.

Examen : chaînettes homogènes à petits monocoques, d'autres, également homogènes, sont formées d'éléments plus gros.

Ce tube, après avoir servi à un nouvel ensemencement sur gélose le 27, est laissé hors de l'étuve jusqu'au 4 mai. Repiqué en bouillon, le 5, celui-ci reste clair et ne donne rien.

Le nouveau tube ensemencé le 27 a donné le lendemain 28 un pointillé peu visible qui devient blanc le 29.

Examen : diplocoques isolés et en chaînettes, grappes staphylococciques, chaînettes formées de grains différents les uns des autres

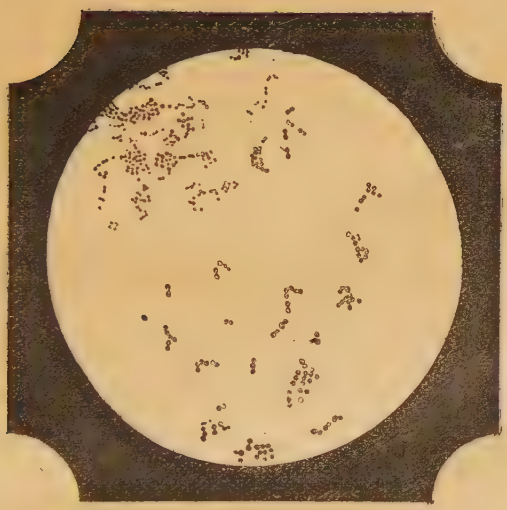

Figure 22. — Colonie sur gélose B.

et irréguliers. Quelques chaînes formées de gros monocoques sont régulières (Pl. XIII, fig. 22).

Repiqué en bouillon le 5 mai, on obtient le 7 un dépôt abondant.

Enfin un des tubes-échantillons, repiqué sur gélose après être resté 22 jours à la température ordinaire, a donné un beau pointillé blanc, à colonies de grosseur et d'aspects différents, encore bien visibles longtemps après.

Un autre, repiqué deux mois après, dans les mêmes conditions, a donné un pointillé typique de pneumocoque.

Dans cette observation, on doit remarquer :

1° Que la vitalité, dans les milieux simples, est bien moindre que celle de l'entérocoque;

2° Que, dans le bouillon carbonaté, notre microbe est indéfiniment repiquable. Il nous donne encore après trois mois de belles colonies en pointillé. Ce qui s'explique, croyons-nous, par l'alcalinité du milieu;

3° Que l'aspect des cultures est très variable et se modifie sans cesse : une colonie transparente donnant par requipage une colonie blanche et réciproquement;

4° Que le polymorphisme est constant, sans que les milieux aient été modifiés en quoi que ce soit.

Résumé. — Si ce streptocoque n'est pas un entérocoque, ce n'est pas non plus un streptocoque type ; — il se rapproche davantage de l'entérocoque, car, même en bouillon carbonaté, un streptocoque ne vit jamais aussi longtemps ; —

Enfin il est impossible par l'aspect des cultures et l'examen microscopique de différencier le streptocoque de l'entérocoque.

Conclusion. — Le pneumocoque et le streptocoque sont des formes atténuées d'entérocoque ou diplostreptocoque. On peut leur conserver leurs noms pour la commodité des descriptions, mais on ne doit pas s'attacher à en faire des espèces nettement séparées.

CHAPITRE V

Le Pneumobacille de Friedlænder et le Bacille lactique aérogène.

Considéré comme l'agent spécifique de la pneumonie fibrineuse, le pneumobacille fut ensuite traité en saprophyte vulgaire. Une réaction s'est produite et des recherches nouvelles lui attribuent des broncho-pneumonies spéciales et des affections diverses.

Son extrême importance, tant au point de vue de sa place en bactériologie qu'à celui de son rôle en pathologie, nous oblige à entrer dans quelques détails.

Morphologie. — Sa *morphologie* est très variable. Parfois les éléments sont ovalaires, presque semblables à des coccus, ce qui l'a fait considérer comme un microcoque. Cette forme ovalaire est assez fréquente dans les cultures. Le plus souvent il se présente en bâtonnets courts et trapus, à extrémités arrondies, plus gros et plus allongés que le pneumocoque. Les bâtonnets ont tendance à se réunir par deux, en diplo-bacilles, parfois même en courtes chaînettes. Les éléments sont toujours immobiles. Dans l'organisme, ils sont entourés d'une capsule très nette, commune parfois à plusieurs éléments. Elle disparaît dans les cultures et reparaît par un passage sur l'animal. Cependant, avec de l'attention, on la retrouve dans les cultures réduite à un fin liseré.

Il se décolore par le Gram.

Cultures. — Il ne liquéfie pas la gélatine sur laquelle il donne : en piqûre, une culture en clou brillante, porcelainée.

En strie, une bande opaque, d'un blanc grisâtre, à reflets un peu brillants.

Sur gélose, bande muqueuse blanc jaunâtre.

Sur sérum, couche muqueuse grisâtre.

Sur pomme de terre, culture épaisse, blanc jaunâtre ou brunâtre, avec développement de bulles de gaz.

Le bouillon se trouble rapidement, il se forme peu à peu un dépôt muqueux.

Sur lait, coagulation lente. Elle peut cependant ne pas s'observer. Mais Denys et Martin, étudiant quatre pneumobacilles dont deux ne coagulaient pas, les ont vus tous finir par acquérir la propriété coagulante après des séries nécessaires de culture dans le lait.

Virulence. — La *virulence* a été établie par Friedlænder, pour la souris et le cobaye. Denys et Martin et Roger l'ont établie pour le lapin. En injection intra-veineuse, on peut déterminer une septicémie hémorragique, avec lésions des capsules surrénales (Roger), une septicémie sans lésion apparente avec nombreux microbes dans les organes et le sang, une maladie chronique avec albuminurie.

Tels sont les caractères classiques du pneumobacille. Grimbert, qui l'a tout particulièrement étudié, y ajoute la *transformation des nitrates en nitrites* et la *non-production d'indol dans la solution de peptone à 3 0/0* neutralisée, même au bout d'un mois.

Action sur les sucres.— Le pneumobacille de Friedländer est un *agent de fermentations énergiques des matières sucrées.* Cette propriété, reconnue par Brieger, fut étudiée par Frankland, A. Stanley et Frew. Les milieux de culture étaient examinés après un séjour à l'étuve à 39°, variant de 6 à 40 jours, leur pneumobacille avait trois ans de laboratoire.

Ils conclurent :

1° Que le pneumocoque de Friedländer fait fermenter les solutions de dextrose, saccharose, lactose, maltose, raffinose, dextrine, mannite ;

2° Il ne fait pas fermenter la glycérine, ni la dulcite;

3° Dans les fermentations de dextrose et de mannite, les produits principaux sont l'alcool éthylique et l'acide acétique avec une petite proportion d'acide formique et des traces d'acide fixe, probablement acide succinique ;

4° Les produits gazeux sont l'hydrogène et l'acide carbonique.

Grimbert a repris méthodiquement l'étude des propriétés biologiques de ce micro-organisme et a obtenu des résultats en contradiction avec ceux des auteurs anglais.

1° Non seulement le pneumobacille de Friedländer fait fermenter la dextrose, le saccharose, le maltose, le lactose, le raffinose, la dextrine et la mannite, mais il attaque énergiquement la glycérine et la dulcite ;

2° Les produits de fermentation varient avec la nature du sucre employé. Ce sont l'alcool éthylique, l'acide acétique, l'acide lactique gauche et l'acide succinique.

Grimbert a expérimenté sur un échantillon provenant du laboratoire de Roux et dès la seconde génération.

La technique de Grimbert sera exposée dans un chapitre prochain, c'est celle que nous avons suivie dans nos recherches. Les durées de fermentation ont varié de 10 jours à 69 jours.

Voici les résultats de Grimbert :

Glucose. — Après 30 jours. Réaction alcaline — pas de réduction de la liqueur de Fehling.

Produits formés : Traces d'alcool éthylique,
Acide acétique,
Acide lactique gauche.

Galactose. — Après 10 jours. Réaction alcaline, traces de réduction.

Alcool éthylique,
Acide acétique,
Acide lactique gauche.

Arabinose. — Après 69 jours. Réaction alcaline, pas de réduction.

Acide acétique,
Acide lactique gauche,
Pas d'alcool.

Glycérine. — Après 30 jours. Réaction alcaline, pas de réduction.

Alcool éthylique,
Acide acétique,
Acide lactique gauche.

Mannite. — Après 38 jours. Réaction alcaline, pas de réduction.

Alcool éthylique,
Acide acétique,
Acide lactique gauche.

Dulcite. — Alcool éthylique.
Acide acétique,
Acide succinique.

Saccharose. — Après 2 mois, pas de réduction.
Traces d'alcool éthylique,
Acide acétique,
Acide lactique gauche,
Acide succinique.

Lactose. — Traces d'alcool,
Acide acétique,
Acide succinique,
Acide lactique gauche.

Maltose. — Après 68 jours, pas de réduction.

Dextrine. — Après 12 jours, transformation incomplète.
Mélange d'alcool,
Acide acétique,
Acide succinique.

Pomme de terre. — Après deux mois.
Acide acétique,
Acide succinique.

Donc les produits de la fermentation provoquée par le pneumobacille sont :

1° *Alcool éthylique;*
2° *Acide acétique;*
3° *Acide lactique gauche;*
4° *Acide succinique.*

Mais, tandis que la glucose, la galactose, l'arabinose, la mannite, la glycérine donnent de l'acide lactique gauche à l'exclusion de l'acide succinique, le saccharose, la lactose et le maltose donnent à la fois de l'acide succinique et de l'acide lactique gauche, et la dulcite, la dextrine et les pommes de terre ne produisent que de l'acide succinique, sans traces d'acide lactique.

L'alcool éthylique fait quelquefois défaut, comme dans les fermentations de pomme de terre ou d'arabinose, ou bien n'existe qu'à l'état de traces dans les fermentations de glucose, de saccharose ou de maltose. Dans les fermentations de dextrine, il est mélangé à une petite quantité d'alcools supérieurs.

La mannite produit de l'acide lactique gauche, la dulcite ne donne que de l'acide succinique.

Le microbe de Frankland ne faisait fermenter ni la glycérine, ni la dulcite. De plus il donnait de l'acide formique, mais ni d'acide succinique, ni d'acide lactique.

Grimbert en conclut qu'il y a deux races de pneumobacilles.

Pourvu de ces caractères, Etienne se demande si le Friedländer constitue une espèce réellement indépendante.

Grimbert l'identifie avec le *bacillus lactis aerogenes*.

C'est aussi notre opinion : le *B.lactis aerogenes* présente tous les caractères morphologiques du Friedländer et toutes ses propriétés biochimiques, immobilité, polymorphisme, décoloration par le Gram, aspect des cultures, coagulation du lait, pas d'indol, réduction des nitrates en nitrites sans dégagement gazeux (ferments dénitrifiants indirects).

Comme le Friedländer le *B. aerogenes* donne de l'hydrogène sulfuré lorsqu'on l'ensemence en bouillon peptoné additionné de soufre libre.

Grimbert a étudié son action sur les hydrates de carbone. Tous les sucres ont fermenté sauf la dulcite, les résultats ont été absolument les mêmes qu'avec le Friedländer.

Avec la glycérine, le glucose et la mannite : acide lactique.

Avec la dextrine : acide succinique.

Avec le saccharose, la lactose : mélange des deux.

Quant à l'absence de fermentation avec la dulcite, ce n'est pas une différence, la race de Frankland et une variété de Nicolle et Hébert étant également sans action sur la dulcite.

Les bacilles capsulés des eaux, eux aussi, ne sont pas autre chose que des pneumobacilles de Friedländer, comme l'a bien établi Grimbert. Comme le précédent, mêmes cultures, mêmes effets pathogènes. Un seul des quatre échantillons de Grimbert ne tua pas la souris, il était retiré d'une eau minérale du commerce.

La coagulation du lait a été plus rapide qu'avec le Friedländer type : deux en 24 heures, deux en quatre jours, le Friedländer type en 13 jours.

Sur les quatre échantillons, deux attaquaient tous les sucres comme le bacille-type, les deux autres tous, sauf la dul-

cite. Les produits de fermentation étaient les mêmes que ceux qu'on obtenait avec le bacille-type, acide succinique avec le lactose, acide lactique avec le glycose et la glycérine, etc. L'identité est absolue.

Le bacille de Leuwenberg et le bacille du rhinosclérome sont à identifier également avec le Friedländer, ils n'en diffèrent que par l'odeur et la coagulation du lait, qui se fait d'une façon irrégulière. Mais comme nous ne les avons pas rencontrés, nous ne nous étendrons pas sur ce sujet.

En résumé, il y a deux sortes de Friedländer :

1° *La race de Frankland*, sans action sur la glycérine et la dulcite, ne donnant pas d'acide lactique avec les autres sucres, mais seulement alcool éthylique, acide acétique, acide formique.

2° *La 2e race*, qui attaque la glycérine et la dulcite et donne soit acide lactique, soit acide succinique, soit un mélange des deux, suivant l'hydrate de carbone employé.

Dans cette dernière race, une *variété* n'attaque pas la dulcite.

Un point très important, à notre avis, c'est que certaines des réactions du bacille de Friedländer sont communes aux bacilles du groupe coli, en particulier la décoloration par le Gram, la coagulation du lait, l'action sur les sucres, la transformation des nitrates en nitrites.

Comme le Friedländer, le coli donne de l'acide succinique avec le lactose et de l'acide lactique gauche avec le glucose et les chiffres que l'on obtient sont voisins de ceux du pneumobacille.

Le coli-type se distingue du Friedländer par sa mobilité, l'absence de capsule dans le sang des animaux inoculés, la production d'indol dans les solutions de peptone et aussi l'odeur des cultures. Grimbert ajoute qu'il ne fait pas fermenter la glycérine, ni la dulcite.

Le Friedländer est mobile, encapsulé, ne donne pas d'indol, fait fermenter la glycérine, et la dulcite.

Voilà, semble-t-il, des différences bien tranchées. Mais parmi ces caractères reconnus classiques, il en est qui, dans certains types de coli, peuvent se trouver amoindris ou même disparaître. La motilité, la production d'indol, le pouvoir fermentatif sur les sucres sont de ceux-là. Nous citons dans notre travail des cas de coli qui ne nous ont pas donné la réaction de l'indol, bien que la solution de peptone ait été essayée auparavant avec un coli-type.

Nous en avons obtenus qui faisaient fermenter la glycérine (observation IV).

D'autre part, la race de Frankland ne fait fermenter ni la glycérine, ni la dulcite.

Quant à l'odeur, il arrive que le pneumobacille de Friedländer dégage en bouillon et sur gélose une forte odeur de triméthylamine.

Il y a même des formes de passage entre le coli et le Friedländer et réciproquement. Le B. *lactis aerogenes* et le B. *capsulatus* poussent facilement dans les bouillons phéniqués employés pour la recherche du coli-bacille et du bacille typhique. Certaines colonies de *B. lactis aerogenes* deviennent translucides et, s'étalant un peu, ressemblent aux colonies du bacille typhique.

La capsule du Friedländer est certes un élément de différenciation, mais le bacille *lactis aerogenes* n'en a pas toujours.

Enfin les paracolibacilles de Gilbert et Lion sont beaucoup moins éloignés du Friedländer que du coli. Le 1er est immobile; le 2e ne produit pas d'indol; le 3e n'a pas d'action sur la lactose; le 4e ne produit pas d'indol, et ne fait pas fermenter la lactose; le 5e est immobile, ne produit pas

d'indol, ne fait pas fermenter la lactose. Le 1er ne sauraitêtre distingué du *B. lactis aerogenes*.

Il y a donc entre le groupe coli et le groupe Friedländer toute une série de types de transition qui appartiennent à une seule et même espèce.

Un de ces types de transition serait représenté par le *B. lactis aerogenes* qui paraît être l'agent le plus fréquent de l'infection urinaire. On doit lui rapporter la bactérie septique de la vessie de Clado et la bactérie pyogène d'Albarran et Hallé, qui, pour d'autres, seraient le coli-bacille. La clinique est ici d'accord avec le laboratoire.

Dans une intéressante observation de Rispal (pleuro-pneumonie suppurée causée par le bacille encapsulé de Friedländer), il s'agit d'une pleurésie purulente enkystée autour du lobe supérieur du poumon droit avec broncho-pneumonie pseudo-lobaire. L'auteur n'a trouvé que le pneumobacille exclusivement pathogène pour le lapin. La maladie s'étant déclarée chez un individu atteint d'une pyélo-néphrite chronique, Rispal se demande si le bacille encapsulé du poumon ou de la plèvre ne serait pas une forme modifiée du coli-bacille, agent pathogène de l'affection urinaire, ayant envahi l'appareil respiratoire par voie sanguine.

Pathogénie. — Le pneumobacille de Friedländer peut être un hôte normal de l'organisme. Netter l'a trouvé trois fois dans la salive de 105 personnes examinées bien portantes. Les inoculations aux souris ont donné avec le sang de ces animaux des cultures pures dans deux cas et des colonies associées au pneumocoque dans le 3e cas. Netter, Besser fixent la proportion de sujets sains dont la bouche renferme le microbe à 4,5 0/0. Sa présence exceptionnelle est de plus temporaire, comme l'a bien montré Netter, des examens ultérieurs restèrent négatifs. Netter ne l'a jamais trouvé dans le mucus bronchique normal.

Besser l'y a trouvé une fois sur 10, et, dans les premières voies respiratoires, 2 fois sur 81. Thost l'a trouvé dans le mucus nasal d'un homme bien portant.

On le signale encore sur la conjonctive des ozéneux (Terson et Gabriélidès), dans le contenu intestinal d'un jeune enfant (Netter).

Le pneumobacille a été trouvé dans le coryza, dans les bronchites, mais associé à d'autres pathogènes (streptocoque, pneumocoque, staphylocoque), ce qui diminue fort son importance.

Il peut devenir pathogène et provoquer des lésions locales et des infections générales.

Parmi les manifestations locales, on signale de la stomatite aphteuse, l'ozène, le rhinosclérome, la rhinite, une dacryocystite, un ulcère de la cornée, de la parotidite, de l'otite, dont nous n'avons pas à nous occuper ici, pas plus d'ailleurs que de la péricardite.

Le Friedländer joue un rôle important dans la pathogénie des affections aiguës du poumon.

Cependant, sur 127 cas de pneumonie primaire ou secondaire, Weichselbaum ne l'a trouvé que 9 fois alors qu'il a trouvé 94 fois le pneumocoque, 21 fois le streptocoque, 5 fois le staphylocoque. Ces résultats sont corroborés par ceux d'Affanassiew, Frænkel, Talamon, Pipping.

Netter montra l'origine polymicrobienne des broncho-pneumonies. Il établit que le pneumocoque, le streptocoque et le bacille encapsulé suivaient l'ordre de fréquence dans lequel on les trouve dans la salive normale. « Ce qui prouve, fait remarquer Etienne, que la broncho-pneumonie est due à une affection ascendante. »

La broncho-pneumonie paraît la manifestation pathologique la plus fréquente du bacille encapsulé. Netter, qui en

a rapporté 13 cas, a pu 5 fois porter le diagnostic pendant la vie.

« Dans ces 5 cas, dit-il, les malades avaient expectoré des crachats visqueux, dans lesquels l'examen microscopique avait décelé la présence en culture à peu près pure de nombreux bacilles entourés de capsule, présentant tous les caractères du pneumobacille. Ces crachats sont encore plus épais, plus adhérents que ceux de la pneumonie lobaire ; ils sont véritablement filants, poisseux. Dans 4 des cas, ils étaient grisâtres, deux fois ils renfermaient des moules bronchiques. Ces broncho-pneumonies à bacille de Friedländer, dont nous avons rencontré chez l'adulte 12 cas à l'amphithéâtre, se sont le plus souvent présentées sous la forme pseudo-lobaire et, dans ces cas, les signes physiques étaient très souvent fort nets. Elles paraissent comporter un pronostic très grave, bien qu'en général le thermomètre ne dépasse pas 39°. Dans d'autres cas, la broncho-pneumonie à bacille de Friedländer produit des foyers multiples et ceux-ci peuvent même se succéder en laissant entre eux des intervalles d'apyrexie. »

Etienne cite deux cas où la broncho-pneumonie s'est montrée infectante, provoquant une généralisation pyohémique :

Dans sa première observation : « broncho-pneumonie pseudo-lobaire, pleurésie purulente, péricardite séreuse, méningite suppurée et arthrite suppurée du genou gauche et de l'épaule droite ; la mort survient le 6e jour après le début de l'infection. Dans la deuxième observation, étudiée en collaboration avec M. le professeur Haushalter : broncho-pneumonie pseudo-lobaire, pleurésie purulente, péricardite purulente. Vaste abcès sous-cutané de la cuisse, se prolongeant par le canal crural jusque dans les tissus cellulaires du petit bassin. »

A l'autopsie, dans le premier cas, « l'épanchement péricardique séreux, le pus de l'arthrite du genou gauche, le pus

des méninges, le suc du poumon hépatisé pris dans une région où le tissu plongeait, ont donné de nombreuses colonies de pneumobacilles de Friedländer en cultures pures; le sang, recueilli dans une portion saignante du poumon gauche, a donné des colonies de pneumobacilles et de staphylocoques.

Très nombreux diplobacilles, généralement assez courts, nettement encapsulés, se décolorant par la méthode de Gram, dans des frottis faits avec le pus de la méningite, de l'arthrite de l'épaule droite, avec le liquide purulent pleural et le poumon plongeant. »

Dans le 2e cas : « pneumobacille de Friedländer dans l'exsudat de la plèvre gauche, du poumon, du phlegmon, du péricarde. L'ensemencement sur gélose de la pulpe splénique donne des colonies du même bacille. Un centimètre cube de pus péricardique inoculé dans le tissu cellulaire du dos d'une souris la tue en un jour par septicémie. »

Bordono-Uffreduzzi rapporte un cas de septicémie dont les lésions principales résidaient sur les muqueuses des voies respiratoires. Le pneumobacille a été retrouvé dans les organes.

Banti cite deux observations de bronchopneumonie infectante à pneumobacille où le Friedländer fut retrouvé dans les organes et dans le sang.

Rarement le Friedländer provoque la pleurésie purulente (2 0/0 des cas, d'après Netter).

Des deux observations de Netter, la 1re concernait un tuberculeux à la troisième période chez lequel s'établit un pneumothorax consécutif à la rupture d'une caverne. La mort survint trois semaines plus tard.

L'examen du pus montra le bacille de Koch; les cultures donnèrent les staphylocoques pyogènes *albus et aureus* et le bacille encapsulé. « Bien que les colonies de ce dernier microbe soient incomparablement plus nombreuses que celles

des autres microorganismes on ne peut cependant affirmer que le développement de la pleurésie purulente doive lui être attribué.

Dans la 2e observation, on ne trouve que le bacille de Friedländer. La recherche du bacille de Koch reste vaine. Le malade sort guéri.

Letulle cite également un cas de pleurésie interlobaire gauche suppurée, causée par le bacille de Friedländer qui a été retrouvé seul.

Nous avons cité précédemment l'observation de Rispal: pleuropneumonie suppurée causée par le pneumobacille chez un individu atteint de pyélo-néphrite. Il s'agit certainement ici d'une forme de passage entre le coli et le Friedländer, vraisemblablement le *B. lactis aerogenes*, agent de l'infection urinaire, s'étant propagé par voie sanguine.

Beco, dans ses recherches sur les septicémies secondaires aux affections pulmonaires, note un cas de pneumonie à pneumobacilles avec septicémie, il a pu isoler le microbe du sang pendant la vie.

Blumer et Laird, Sachs, Philippi, Jensen ont constaté des cas semblables.

L'an dernier, Letulle et Lemierre ont observé à l'hôpital Boucicaut un cas de septicémie à pneumobacilles de Friedländer à point de départ pulmonaire. Le microbe a été isolé du sang pendant la vie et l'autopsie est venue confirmer les résultats de la clinique.

Cette observation remarquable est à citer tout entière.

Observation. — V..., trente ans, entraîneur de bicyclettes, entre le 8 juin 1903 à l'hôpital Boucicaut. Le 5 juin, il a été pris brusquement, à la suite d'une course prolongée, d'un point de côté violent à droite; il a eu en même temps un grand frisson.

Le sujet est grand, robuste, bien constitué. On constate que son facies est vultueux, ses pommettes sont fortement congestionnées;

néanmoins le teint est jaunâtre ; les conjonctives sont franchement ictériques. La dyspnée est assez intense; les lèvres sont légèrement cyanosées. A l'examen du thorax, on constate en arrière, dans les trois quarts inférieurs du poumon droit, une matité absolue. Les vibrations sont complètement abolies. L'auscultation permet d'entendre dans toute cette région un large souffle tubaire ; mais on ne perçoit pas un seul râle. L'expectoration est abondante; les crachats sont, non pas rouillés, mais franchement sanglants. Le foie est gros, la rate perceptible à la percussion. Les urines contiennent une forte quantité d'albumine et des pigments biliaires normaux.

La langue est blanche, étalée, humide. Le pouls est rapide, mais bien frappé. L'examen du cœur ne révèle rien d'anormal. Température, 39°5.

Le malade répond bien à toutes les questions, mais il paraît un peu inquiet et agité; il a du tremblement des mains, c'est un alcoolique manifeste.

Traitement : ventouses scarifiées, alcool, sulfate de quinine, extrait thébaïque.

Pendant la nuit du 8 au 9 juin, le malade présente un délire bruyant.

Le *9 juin* au matin, la cyanose du visage est très marquée; le pouls est devenu filiforme et bat à 150 par minute ; le nombre des respirations atteint 60. L'ictère est plus accusé.

Les signes pulmonaires sont les mêmes; l'expectoration reste sanglante. Le malade s'agite et délire. Température, 38°6.

On pratique une saignée de 400 centimètres cubes.

A 11 heures du matin, le malade meurt brusquement.

Le *8 juin* au soir, au moment de l'entrée du malade, 5 centimètres cubes de sang pris dans une veine du pli du coude ont été ensemencés dans 400 centimètres cubes d'eau peptonée.

Au bout de vingt heures, le milieu est devenu trouble.

Il s'est développé une culture très abondante de gros diplocoques allongés, entourés d'une capsule, qui se colore très nettement et directement par le violet de gentiane.

Le microbe ne prend pas le Gram.

Sur gélose, il donne des cultures abondantes, à développement très rapide, blanchâtres, visqueuses, s'étirant en longs filaments, quand on en prélève une partie avec le fil de platine.

Sur gélatine en strie, même aspect ; croissance rapide; la gélatine n'est pas liquéfiée.

Sur gélatine en piqûre, clou volumineux à la surface; traînée de plus en plus mince, à mesure qu'elle s'enfonce dans la profondeur.

Sur pomme de terre, colonies abondantes, avec le même aspect visqueux; nous n'avons pas noté de bulles de gaz.

Une goutte de la culture en ballon d'eau peptonée est inoculée sous la peau d'une souris; celle-ci meurt en trente-six heures. Dans le sang du cœur et dans la rate, on trouve le même microbe présentant des capsules très nettes.

Les cultures faites avec les organes de la souris présentent les caractères mentionnés plus haut.

Diagnostic du microbe. — Pneumobacille de Friedländer.

Résultats de l'autopsie du malade pratiquée vingt-quatre heures après la mort. — A l'ouverture du thorax, on voit que la plèvre droite contient une certaine quantité de liquide citrin. Le lobe inférieur du poumon droit est très adhérent au diaphragme par sa partie antérieure ; ce lobe est transformé en un vaste bloc d'hépatisation, de couleur rouge violacé, de consistance friable ; la plèvre, à la surface de ce lobe, est simplement dépolie. Le lobe moyen présente le même aspect avec cette différence que, sur le parenchyme hépatisé violet, tranchent quelques placards d'un gris blanc.

La surface du lobe supérieur est recouverte par une quantité de néomembranes dures, épaisses, d'un jaune brun sale, avec un pointillé jaune, rappelant l'aspect des lésions tuberculeuses, mais en différant absolument sur les coupes. Le centre de ce lobe est transformé en une sorte de noyau de couleur noirâtre, friable, ramolli, de consistance gélatineuse ; à la surface, la plèvre paraît infiltrée d'une sorte de substance gélatiniforme comparable au tissu pulmonaire sous-jacent.

Ce noyau, d'un aspect tout particulier, est entouré d'îlots de pneumonie jaune grisâtre, non suppurés, ressemblant plus à de la broncho-pneumonie qu'à de la pneumonie vraie, et occupant tout le restant du lobe supérieur du poumon droit.

Le poumon gauche est très hyperémié.

Le cœur est normal ; l'endocarde intact ; le myocarde ferme. Au-dessus de l'orifice des coronaires, plaques d'aortite récentes.

Le foie, volumineux, pèse 2 kilogrammes 700 ; il est cirrhotique et gras.

La rate est ferme ; son poids est de 185 grammes.

Rein droit congestionné ; à sa partie inférieure, deux petits abcès logés dans la substance corticale, de la grosseur d'un grain de millet; le plus gros se détache à la base des pyramides, à la façon d'un infarctus ; quelques autres petits abcès disséminés dans tout le rein Ces infarctus pyohémiques sont de date récente.

Rein gauche très congestionné, farci d'abcès entourés d'une zone hyperémique très intense.

Les méninges cérébrales sont fortement hyperémiées, violacées ; l'encéphale est intact.

L'estomac, l'œsophage, l'intestin, la vessie sont intacts.

Le sang du cœur, la rate et les abcès du rein sont ensemencés à l'autopsie. Tous ces ensemencements donnent du pneumobacille de Friedländer en culture pure.

EXAMEN HISTOLOGIQUE.

1° *Coupe passant par le bloc désorganisé et gélatineux, intéressant la plèvre.* — Au centre de la coupe, toute trace de parenchyme pulmonaire a disparu et on n'aperçoit qu'un champ énorme de pneumobacilles infiltrés au milieu d'une gangue informe, de structure méconnaissable; toute cette surface occupée par les microbes est remarquablement pauvre en éléments cellulaires. On trouve à la surface de la plèvre de larges placards saillants qui ne sont pour ainsi dire constitués que par les pneumobacilles en amas énormes et qui constituent la fausse membrane constatée à l'œil nu; à la surface de la fausse membrane, une mince couche de fibrine et quelques rares leucocytes recouvrent la lésion microbienne presque complètement dépourvue d'éléments.

Tout le parenchyme pulmonaire sous-jacent est effondré et méconnaissable. Toute trace de tissu élastique a disparu sur de larges surfaces ; le phlegmon pulmonaire a même poussé des sortes de fusées microbiennes qui ont supprimé la structure bronchiolique et vasculaire de l'organe.

Cet endroit de la coupe semble bien correspondre au point initial de la lésion; la proportion de leucocytes y est bien inférieure à celle des éléments microbiens ; quelques placards hémorragiques apparaissent sur les points désorganisés.

Plus en dehors de ce foyer central, on commence à reconnaître

sur la coupe quelques éléments fondamentaux du tissu pulmonaire quelques vaisseaux gorgés de sang, espacés, toujours isolés au milieu de masses de pneumobacilles ; quelques cloisons interacineuses. Les cavités alvéolaires, très irrégulièrement circonscrites, sont distendues par le pneumobacille dont la quantité domine toujours celle des éléments cellulaires flottant dans la cavité.

Il n'est pas jusqu'aux vastes cloisons interlobulaires qui ne soient également le siège de formidables cultures de bacille encapsulé.

Quelques grands vaisseaux lymphatiques périlobulaires apparaissent dans ces cloisons, distendus, remplis d'une quantité énorme de bacilles, alors que les globules blancs qu'ils contiennent se montrent par îlots discrets. Sur l'un d'eux, la disposition topographique des globules blancs est remarquable : ils se sont mis en amas, bordant d'une façon à peu près exacte la paroi du vaisseau, comme s'ils avaient été refoulés contre la paroi par la masse des pneumobacilles. La plupart de ces leucocytes sont des mononucléaires.

2° *Coupes passant par les foyers de pneumonie voisins.* — Les parties du poumon entourant le bloc désorganisé sont le siège de lésions diffuses, pneumoniques, qui, à un faible grossissement, rappellent les lésions de splénisation. A côté d'alvéoles gorgées d'éléments polynucléaires, s'en trouvent d'autres où la fibrine apparaît, peu abondante, et d'autres qui sont remplies par des éléments cellulaires pour la plupart vésiculeux et par un liquide séreux au milieu duquel on peut reconnaître d'innombrables bacilles encapsulés.

En d'autres points, un grand nombre de vaisseaux montrent l'espace conjonctif qui les circonscrit, infiltré d'un œdème où fourmillent les pneumobacilles ; les lymphatiques périvasculaires sont distendus par un liquide relativement peu riche en éléments cellulaires et gorgé de bacilles.

Ailleurs, de larges suffusions sanguines se sont formées autour des vaisseaux ou autour des bronches ; quelques-unes à l'intérieur même de vaisseaux lymphatiques. Il y a de vastes ecchymoses sous-pleurales et même intrapleurales ; par endroits, le squelette pleural est disloqué par les hémorragies.

Néanmoins on ne constate en aucun point de rupture de la plèvre.

3° *Coupes du rein.* — A un faible grossissement, le rein apparaît parsemé de petits îlots infectieux présentant l'aspect suivant : leur centre est clair, occupé par une vaste colonie microbienne reconnaissable, après coloration à l'hématéine-éosine, à son ton gris lilas,

entouré par un cercle violet foncé résultant de l'afflux leucocytaire. A un plus fort grossissement, on voit qu'il s'agit d'embolies microbiennes intravasculaires.

Les vaisseaux s'y montrent distendus à l'extrême par les microbes encapsulés à l'état de pureté, sans presque aucune trace d'élément cellulaire. Dans les ilots les plus volumineux, les vaisseaux ont cédé et on se trouve en présence de vastes épanchements microbiens. En ces points, la pénétration des microbes s'est faite en plusieurs endroits et en premier dans les glomérules. Les lésions glomérulaires sont de deux sortes :

1° Embolies microbiennes dans les capillaires glomérulaires ; on voit ces vaisseaux distendus au maximum ; ils sont gorgés de pneumobacilles et bombent dans la cavité glomérulaire.

2° Dans d'autres glomérules, il y a effraction intracapsulaire avec refoulement du peloton vasculaire contre la capsule de Bowmann par les microbes accumulés à l'intérieur de cette capsule. Quelques-uns de ces glomérules sont de vrais lacs microbiens où l'on ne retrouve plus trace de peloton vasculaire.

En quelques endroits, les pneumobacilles ont même pénétré jusque dans les tubes contournés et ont produit les mêmes lésions de distension avec aplatissement des épithéliums rénaux réduits à une mince lame avec des noyaux aplatis et fusiformes.

Mais, même dans ce dernier cas, le diagnostic est facile à faire avec les capillaires.

Autour des foyers précédents, les suffusions hémorragiques sont fréquentes ; l'afflux des leucocytes polynucléaires peut être extrême, donnant ainsi l'aspect d'une limite d'abcès aigu ; le centre de ces abcès reste malgré tout caractéristique, en ce sens que les vaisseaux sanguins et les tubes du rein gorgés de pneumobacilles résistent à la pénétration des leucocytes et conservent à la région cet aspect translucide et sans cellules décrit précédemment.

Le reste du rein dans les régions éloignées de ces lésions paraît peu atteint ; les tubes contournés sont simplement un peu élargis.

4° *Coupes du foie.* — Le foie, très graisseux, atteint de cirrhose insulaire, montre de place en place quelques embolies de pneumobacilles intravasculaires très petites.

5° *Coupes de l'aorte.* — Les coupes montrent une tuméfaction déjà ancienne de la membrane interne, formant des bourgeons étalés, modérément riches en cellules fixes proliférées. La couche

élastique de l'aorte est envahie en ces points par des vaisseaux de nouvelle formation avoisinant des placards graisseux ou athéromateux en voie de formation. Nombreux ilots embryonnaires infiltrés dans la périartère au-dessous de ces lésions.

Résumons en quelques mots cette observation : au point de vue clinique, pneumonie à allure redoutable, se terminant par la mort au quatrième jour. L'ensemencement du sang pratiqué pendant la vie donne du pneumobacille de Friedländer. A l'autopsie, pneumonie d'aspect particulier, abcès miliaires du rein, embolies microbiennes microscopiques dans le foie. Le point de départ de cette pyohémie est évidemment le poumon ; on trouve nettement dans celui-ci l'endroit où s'est faite l'invasion microbienne venue de la bouche probablement. Celle-ci a été tellement massive et tellement brutale qu'en cet endroit le tissu pulmonaire a disparu et qu'il n'existe plus qu'un véritable bloc de culture de pneumobacilles. Tout autour de ce point, le poumon a eu le temps de réagir, mais d'une façon incomplète, et les microbes ont envahi les vaisseaux sanguins lymphatiques, ainsi que cela est visible sur les coupes.

Il est donc facile de suivre, dans cette observation, les différentes étapes de la septicémie : étape pulmonaire qui s'est manifestée cliniquement la première par le point de côté du début et les signes stéthoscopiques, étape sanguine démontrée pendant la vie par l'ensemencement du sang, étape d'embolies dans les différents organes mise en lumière à l'autopsie.

Nous terminerons en parlant d'une dernière recherche que nous avons pratiquée sur ce malade. Pendant ces dernières années, surtout dans le but de différencier le pneumobacille de Friedländer des microbes de l'ozène et du rhinosclérome, quelques auteurs ont réussi à faire apparaître dans le sérum de certains animaux de laboratoire des propriétés agglutinantes pour le pneumobacille.

Citons les travaux de Landsteiner (1), de Kraus (2), de Sicard (3) et de Clairmont. Nous avons recherché la présence de la réaction agglutinante vis-à-vis du pneumobacille dans le sang de notre malade. Le pneumobacille a été ensemencé directement dans deux centimètres cubes du sérum du sujet ; au bout de vingt-quatre heures,

(1) Landsteiner, *Wiener klinische Wochenschrift*, 1897, n° 18.
(2) Kraus, *Wiener klinische Wochenschrift*, 1899, n° 29.
(3) Sicard, *Comptes-rendus de la Société de Biologie*, 21 octobre 1899.

le sérum était uniformément trouble; aucun dépôt microbien n'existait au fond du tube. Au microscope, on ne constatait pas d'amas; de plus, les microbes s'étaient développés avec leur forme normale : on ne constatait ni groupement en chaînettes, ni transformation des bacilles en filaments.

La réaction agglutinante peut pourtant apparaître chez l'homme après une infection pneumobacillaire. En effet, tout dernièrement, Rudolf Schmidt a rapporté un cas d'affection pulmonaire causée par le pneumobacille dans lequel l'agglutination manqua complètement pendant toute la durée de la maladie et au début de la convalescence; ce n'est qu'un mois après le complet rétablissement du sujet que des propriétés agglutinatives très nettes apparurent dans son sérum.

Il semble donc que la réaction agglutinante soit, dans l'infection pneumobacillaire, un phénomène tardif et non pas un phénomène précoce, comme dans la fièvre typhoïde. C'est ce qui explique vraisemblablement le résultat obtenu chez notre malade. Chez lui, la mort est survenue bien avant que les propriétés agglutinatives du sérum eussent pu se constituer.

C'est un point qu'il serait intéressant d'éclaircir et sur lequel l'avenir, malgré la rareté des cas observés, nous renseignera sans doute un jour (1).

On voit par cette observation que le Friedländer peut être à l'occasion un microbe redoutable, qu'il ne se cantonne pas au poumon et que sa généralisation est extrêmement rapide.

Cette généralisation rapide peut également se produire avec le *B. lactis aerogenes*, comme en témoigne le cas relaté par S. W. Sappington (2).

Il s'agit d'un homme qui succomba subitement quelques heures après un accès d'alcoolisme aigu, au milieu de phénomènes d'hématémèse et de mélœna. A l'autopsie, on trouva du sang spumeux dans les poumons, le cœur et les vaisseaux et un emphysème généralisé.

L'examen bactériologique des organes et des tissus permit de déceler la présence d'un bacille à extrémités arrondies

(1) *Société médicale des Hôpitaux*, 11 déc. 1903.
(2) New-York medical Journal, 2 avril 1904.

long de 4 à 6 μ. et que ses caractères morphologiques et culturaux firent identifier avec le *B. lactis aerogenes*.

L'animal injecté présentait le même emphysème interstitiel.

Les auteurs ne le signalent guère comme associé au bacille de Koch dans la tuberculose pulmonaire; ni Koch, ni Cornet, ni Babès, ni Ortner, ni Spengler. Shabad l'a trouvé 4 fois dans les crachats. Artault de Vevey le confond avec le pneumocoque.

Nous l'avons trouvé 6 fois sur 30 cas, en général chez des cavitaires, une fois chez un malade qui n'avait que des craquements au sommet et des hémoptysies légères.

CHAPITRE VI

Les Genres Staphylocoque et Tétragène.

1. — LES GENRES STAPHYLOCOQUES

STAPHYLOCOCCUS PYOGENES AUREUS. — STAPHYLOCOCCUS PYOGENES ALBUS. — STAPHYLOCOCCUS CITREUS DE PASSET

Ces microbes déterminent la suppuration soit par eux-mêmes, soit par leurs produits solubles. Ils peuvent cependant jouer un rôle important dans des affections non suppuratives. Leur virulence serait en raison inverse de leurs propriétés pyogènes (Roux).

Staphylocoque doré. — Il a une importance pathologique qui n'est pas à dédaigner. Sa vitalité très longue (ses cultures peuvent fertiliser de nouveaux milieux après un an d'existence), sa virulence persistante, les produits toxiques qu'il sécrète prouvent son pouvoir nocif.

La phlogosine que Leber a retirée des cultures détermine en faible quantité la nécrose des tissus. Une substance pyogène a été isolée par Christmas.

Rodet et Courmont ont isolé de cultures âgées de vingt jours des toxalbumines précipitables par l'alcool, remarquables par leurs effets respiratoires et tétaniques, et, d'autres, solubles dans l'alcool, probablement les mêmes que celles isolées par Brieger en 1888, qui produiraient des effets antagonistes des précédentes. Toutes les deux semblent des poisons du système nerveux.

Le staphylocoque doré, qui est extrêmement répandu, peut vivre en saprophyte pendant de longues années, mais à la première occasion, il récupère ses propriétés pathogènes. Suivant le terrain, suivant le degré de sa virulence et suivant les influences de voisinage et d'association, il produira des affections multiples et variées : acné, furoncle, ostéomyélite, endocardite, méningite, etc. Sicard a relaté tout récemment un cas d'endocardite végétante à staphylocoque doré, seul remarquable par son caractère thermique à type fébrile intermittent. « Le grand frisson et les accès se reproduisaient tous les trois jours avec élévation thermique de 40 et 41 degrés, et laissant entre eux deux jours d'apyrexie. »

Les ensemencements de sang prélevés au cours de la période pyrétique étaient positifs, ceux de la période intercalaire négatifs (le sang était pris dans la veine du bras). Le staphylocoque fut retrouvé à l'autopsie.

Disséminé normalement dans la plupart des cavités naturelles, le staphylocoque doré provoque de nombreuses infections des voies respiratoires et dès le début de la bactériologie, on s'est demandé *si cette infection pulmonaire ne pouvait être suivie d'une infection générale*, en un mot s'il pouvait y avoir des staphylococcémies auxquelles le poumon aurait servi de porte d'entrée.

Fleck et Laehr ont fait des injections de culture pure dans la trachée des lapins. Le résultat de leurs recherches est que les cocci ne pénètrent jamais dans le tissu propre du poumon, l'organisme serait préservé par la réaction inflammatoire qui rend l'injection trachéale inoffensive. C'est également la conclusion de Durck. Pour Baumgarten, ces expériences ne prouvent rien, le microbe se trouvant transporté tout à coup sur un terrain nouveau et dans des conditions défavorables à son développement. Pour répondre à cette objection, Beco a recommencé les mêmes expériences, en se plaçant dans les

conditions de la pathologie humaine, en essayant d'affaiblir la résistance organique.

Tout d'abord il a constaté que l'inoculation d'un staphylocoque virulent dans la trachée du lapin est inoffensive ou à peu près.

Très rapidement, et par un processus vraisemblement phagocytaire, l'organisme se débarrasse du microbe infectieux. Beco a alors cherché à affaiblir l'organisme pour favoriser la généralisation de l'infection. Dans une première série d'expériences, il s'est servi de l'acide lactique qui est doué de propriétés favorisantes pour la plupart des infections expérimentales. Auparavant, il a expérimenté sur des animaux témoins l'action isolée de l'acide lactique. Or, l'injection d'une quantité de culture inoffensive pour le lapin additionnée d'une dose de solution lactique également inoffensive tue l'animal régulièrement. La mort est due, dans ce cas, à des lésions locales respiratoires entraînant l'asphyxie. Il y a cependant, dans certains cas une action générale sur l'organisme, se traduisant par la diarrhée et l'hyperthermie et ressortissant vraisemblablement d'une intoxication. Le résultat a été sensiblement le même avec les toxines (cultures stérilisées) également additionnées d'acide lactique. Bref, l'action locale est tout, il n'y a pas d'infection générale. Pour vérifier cette opinion, Beco a inoculé les mêmes mélanges que précédemment, mais par la voie cutanée. Il a obtenu alors de véritables septicémies staphylococciques. Sa conclusion est que l'addition de l'acide lactique ne favorise nullement l'infection générale du lapin par le staphylocoque pyogène doré introduit dans les voies respiratoires. La mort de l'animal reconnaît pour cause des désordres locaux graves et une intoxication secondaire.

Beco obtient les mêmes résultats avec l'acide phénique et le sublimé corrosif. L'action favorisante se borne à des

lésions locales et à des accidents toxiques, mais toujours pas d'infection générale de l'organisme par le staphylocoque.

Il énerve alors le poumon par section du pneumogastrique, là encore pas d'infection généralisée. Sur 8 animaux, 5 ont survécu, 2 ont succombé à une infiltration pulmonaire, le 3e à une pleurésie purulente (toutes deux du côté lésé).

Chez des lapins préalablement affaiblis par une saignée copieuse (procédé de Gartner), l'inoculation dans la trachée d'une quantité notable de staphylocoques pyogènes virulents n'entraîne pas d'infection générale.

L'échauffement artificiel et le refroidissement brusque ne déterminent pas davantage la généralisation de l'infection staphylococcique. Exceptionnellement, on trouve des lésions de pneumonie fibrineuse.

Beco conclut « que tous ces moyens adjuvants de l'infection ont abouti, dans bon nombre de cas, à créer des affections graves de l'appareil respiratoire qui, tant par les symptômes morbides observés que par l'étendue des lésions constatées à l'autopsie, nous ont paru être la cause majeure de la mort ».

Il en est très vraisemblablement de même chez l'homme, étant données la rareté des infections générales à staphylocoques et la fréquence des affections respiratoires à staphylocoques.

En dehors de la voie d'entrée pulmonaire, dans les infections généralisées, le staphylocoque agirait surtout en exaltant la virulence des autres microbes. Les intéressantes expériences de Mosny et Marcano montrent que les lapins à qui on fait une injection intraveineuse de 1 ou 2 cc. de culture stérilisée par filtration meurent de cachexie en cinq ou six semaines.

Tantôt il y avait de petits abcès des parois intestinales, tantôt de la suppuration des ganglions, tantôt une péritonite

purulente. Dans le pus, on ne rencontre que les microbes ordinaires de l'intestin dont la toxine a provoqué le passage à travers les parois. Avec des cultures vivantes et atténuées, l'autopsie a révélé l'absence constante du staphylocoque dans le sang du cœur et le pus de la cavité péritonéale.

Chez l'homme, il est rarement seul : Gross l'a trouvé deux fois pur, dans deux cas de pleurésie purulente. Le plus souvent il est associé à d'autres pathogènes : le pneumocoque, le Pfeiffer, le bacille typhique, le bacille de la tuberculose.

Staphylocoque blanc et *staphylococcus citreus*. — Nous ne voyons pas de raison d'en faire des espèces à part. Ils sont en effet impossibles à distinguer du premier dans les préparations, et, sauf le pigment, leurs caractères morphologiques et biologiques sont identiques. Achard et Gaillard cependant y trouvent des différences physiologiques notables : « Les types colorés (citrin et doré) se décolorent. S'ensuit-il qu'ils se soient transformés en staphylocoques blancs? Nullement, car cette coloration est peu stable : transplantés sur les milieux où ils manifestent d'ordinaire leurs propriétés chromogènes, ils reprennent leur couleur distinctive... Le staphylocoque, qui pousse blanc sur ces milieux usuels, n'acquiert pas sur d'autres le pigment qui leur faisait défaut. »

Mais la propriété chromogène du staphylocoque doré n'est nullement constante en l'absence de l'air, il n'y a pas production de pigment.

Rodet et Courmont ont transformé le staphylocoque doré en staphylocoque blanc. Quant au *staphylococcus citreus*, on peut faire varier expérimentalement et presque à l'infini la coloration primitive jusqu'à atténuation plus ou moins prononcée et même disparition complète. D'ailleurs, leur action pathogène est la même. Enfin, en cultivant du staphylocoque doré sur des milieux fortement peptonisés, on obtient des

cultures jaunes, et sur des milieux très peu peptonisés des cultures blanches. Ajoutons qu'aucun ne pousse dans les cultures des deux autres.

Le staphylocoque doré a été trouvé par Cornet très rarement dans les crachats, 2 fois sur 20 dans les cavernes; Babès le signale surtout dans les bronches, Ortner exceptionnellement, Jakowski 8 fois sur 9 (?) dans le sang. Shabad a vu les staphylocoques 7 fois sur 12 dans les crachats, 4 fois sur 17 dans les cavernes; une seule fois, il y avait du staphylocoque blanc dans le sang. Artault de Vevey les trouve 12 fois sur 35 examens de cavernes. Dans 35 examens de crachats, nous les avons rencontrés 18 fois, quelle que soit la période de la tuberculose.

2.—LE TÉTRAGÈNE

Signalé par Koch dans les cavernes, il a été bien étudié par Gaffky, Boutron, P. Teissier, Chauffard et Ramond, Bosc et Galavielle, Achard et Gaillard.

Caractères. — Il appartient au groupe des staphylocoques et au premier abord semble en différer par des caractères très nets, mais ce n'est là qu'une apparence.

Ses éléments sont des *coccus sphériques* qui, au sortir de l'organisme, se montrent réunis par *groupe de quatre*, mais dans les vieilles cultures, la disposition en tétrades est rare, on trouve souvent des *diplocoques* ou des *coccus isolés* parfois en *chaînettes*. Dans les cultures, ils affectent même quelquefois la *forme staphylococcique*.

Les formes en diplocoques et en cocci isolés se rencontrent même dans l'organisme. D'ailleurs le *polymorphisme* est considérable, comme l'ont bien montré Bosc et Galavielle.

Dans le *bouillon*, le dépôt est surtout formé de tétrades de

tailles différentes, à éléments égaux ou irréguliers; la partie superficielle du dépôt comprend des triades; la partie inférieure du bouillon des triades et des diplocoques inégaux; les uns, volumineux, ont l'aspect de grains de café, les autres, plus petits, sont disposés en chaînettes; à la surface du bouillon, ce sont surtout des formes diplococciques. Dans le bouillon acide, ces éléments sont plus grêles.

Sur l'*agar peptonisé*, les tétrades dominent dès le début, mais au 26e jour les autres formes sont très abondantes.

Sur *gélatine*, ce sont les formes diplococciques et les chaînettes à grains égaux. La *capsule existe aussi bien dans l'organisme que dans les cultures*. Les formes différentes tiennent à des *processus* de division, il peut en résulter des erreurs d'interprétation.

Le tétragène se développe bien en bouillon, il y conserve sa *vitalité* et sa *virulence* pendant longtemps. L'alcalinité amène un développement plus rapide; l'acidité le retarde. Le *bouillon*, d'abord trouble, s'éclaircit au 6e jour et le dépôt est abondant. Le lait n'est pas coagulé.

Sur *gélose*, colonies blanches, rondes, humides.

La *gélatine* n'est pas liquéfiée, les colonies, d'un blanc de lait, porcelainées, saillantes, ont tendance à rester isolées.

Sur *sérum coagulé*, culture épaisse, muqueuse.

Sur *pomme de terre*, colonies blanches, visqueuses, en traînées.

Ces caractères du tétragène typique semblent bien le différencier du staphylocoque.

Mais, outre le type classique, le *micrococcus tetragenes septicus*, Boutron a décrit le *micrococcus tetragenes albus* et le *micrococcus tetragenes aureus*, qui ne seraient pas virulents, le tétragène blanc ayant des cultures très analogues à celles du tétragène typique, tandis que le tétragène doré donne sur la gélatine des colonies jaunes d'or.

Signalons encore le *T. subflavus*, le *T. citreus*, le *T. concentricus*, etc. Ces divers types ne sont qu'un seul et même microbe.

La virulence est trop variable pour être un caractère distinctif. D'après Boutron et P. Teissier, les tétragènes chromogènes seraient sans pouvoir pathogène.

Chauffard et Ramond ont démontré que cette affirmation était trop absolue.

Quant aux propriétés chromogènes elles-mêmes, elles n'ont aucune valeur différentielle, un même échantillon pouvant éprouver des variations de couleur successives dans des cultures successives. Ce pouvoir chromogène varie même plus facilement que pour les staphylocoques.

Aujourd'hui, d'ailleurs, l'unité du tétragène est faite.

Or nous pensons qu'il y a autant de *points communs* ou de *différences*, comme on voudra, entre ces divers tétragènes qu'entre ceux-ci et les staphylocoques, la réaction de la gélatine étant, bien entendu, mise à part.

Achard et Gaillard, dans un but contraire du nôtre, ont étudié concurremment un tétragène blanc, un tétragène doré et un staphylocoque doré. Le 1er des tétragènes vient d'une pyohémie, le second d'une éruption de variole. Le blanc, virulent pour le cobaye, a conservé ses propriétés pathogènes, l'autre a d'abord été virulent pour la souris, puis cette virulence s'est perdue. Les cultures sur gélose diffèrent, mais celles sur gélatine se ressemblent.

L'indol a été trouvé dans le bouillon ordinaire avec le staphylocoque et non avec les tétragènes.

Mais dans le bouillon additionné de peptone Collas à 2 0/0, aucun des trois microbes n'a donné d'indol.

Dans le bouillon privé de sucre, mêmes résultats négatifs.

Tous les trois transforment les nitrates et les nitrites.

Aucun n'attaque l'urée.

Action sur le sang :

Le staphylocoque a liquéfié le caillot; le sang a conservé sa couleur rouge et le spectre de l'oxyhémoglobine : réaction acide.

Le tétragène doré n'a pas liquéfié le caillot; le sang a conservé sa couleur rouge et a donné le spectre de la méthémoglobine : réaction acide.

Le tétragène blanc a liquéfié partiellement le caillot, le sang a pris une teinte brune et a donné le spectre de la méthémoglobine acide : réaction acide.

Action sur le lait :

Le staphylocoque le coagule à la température de l'étuve, les deux tétragènes non. Mais si on porte les cultures à l'ébullition, on voit la coagulation se produire pour celles ensemencées avec le tétragène doré.

Ces différences tiennent aux quantités différentes d'acides gras données par la fermentation de la lactose.

La fermentation des hydrates de carbone a été étudiée par le procédé de Grimbert.

L'acidité diffère entre les deux tétragènes, souvent plus entre eux que d'eux au staphylocoque. Avec la saccharose, le tétragène blanc fait de l'alcool et pas d'aldéhydes, le staphylocoque et le tétragène doré ont fait des aldéhydes.

Avec la dextrine, le T. blanc a fait de l'alcool, les deux autres non.

Avec la mannite, le staphylocoque oui, les deux tétragènes non.

Avec le lévulose, le staphylocoque n'a pas donné d'acide formique, les tétragènes en ont donné.

Avec la dextrine, le tétragène blanc a seul donné de l'acide formique. Le staphylocoque et le tétragène blanc ont produit de l'acide butyrique, le tétragène doré non.

Réensemencés sur d'anciennes cultures de staphylocoque doré, aucun des trois n'a poussé.

Sur du tétragène doré, le T. blanc et le staphylocoque ont poussé; sur le tétragène blanc, on a eu le staphylocoque doré.

Il y a donc autant de différences entre ces deux tétragènes qu'entre ceux-ci et le staphylocoque.

D'autre part, les trois microbes ont beaucoup de points communs.

Chauffard et Ramond citent deux cas de *septicémie tétragénique*.

Dans leur premier cas, les cultures présentaient tous les caractères classiques des cultures de tétragènes : sur gélose, cependant, enduit jaunâtre en 5 à 6 jours, la gélatine n'est pas liquéfiée, le lait n'est pas coagulé.

Dans le second cas, même aspect, mais, de plus, deux résultats différents.

« Sur gélose, l'enduit rubanné prenait dès le 2e ou 3e jour une coloration jaune franc, très analogue à la coloration du staphylocoque... D'autre part les cultures sur gélatine montraient un pouvoir liquéfiant évident, moins immédiat et peut être aussi moins complet, mais indéniable. Il ne s'agissait pas là de cultures impures, contenant associés du staphylocoque et du tétragène, car toutes ces colonies liquéfiaient au même degré et, d'autre part, le lait n'était pas coagulé. »

Il n'y avait donc qu'une preuve unique, mais considérable en faveur du staphylocoque, la liquéfaction; en faveur du tétragène, tout : la disposition en tétrades, l'aspect des cultures, la non-coagulation, la virulence expérimentale typique.

Donc certains tétragènes virulents peuvent liquifier la gélatine comme les staphylocoques, tout en ne coagulant pas le lait.

D'autre part, Chauffard et Ramond ont eu un tétragène

blanc typique et très virulent qui, en culture pure, ne liquéfiait pas la gélatine, mais coagulait le lait.

Les caractères différentiels entre tétragènes et staphylocoques n'ont donc rien d'absolu et il semble qu'entre certaines variétés des deux germes il peut y avoir des formes de passages.

Staphylocoques et tétragènes ne seraient que des variétés plus ou moins différenciées d'une espèce commune.

Action pathologique. — Le tétragène est pathogène et même très virulent pour certaines espèces animales, surtout la souris blanche, la souris grise et le cobaye (1). Pour le lapin, il faut des doses bien plus considérables. Quelle que soit la porte d'entrée des inoculations, il y a lésion locale et infection générale caractérisée par l'hyperthermie suivie d'hypothermie, l'abaissement rapide du poids et le processus hémorragique et fibrineux.

Les injections intra-trachéales ont reproduit des lésions de bronchite, de broncho-pneumonie et de pneumonie massive fibrineuse. La virulence est accrue par les passages successifs. Cette virulence peut se perdre.

Teissier a montré que les cultures chauffées à 60° et stériles ont perdu toute propriété pyogène, mais sont virulentes. A hautes doses, elles produisent de l'élévation de température, de l'amaigrissement et même la mort. De plus, elles favorisent l'infection tétragénique (Boutron). A 11°, la toxicité est moindre, leur action est hypothermisante. Les cultures filtrées n'ont qu'une toxicité faible.

En définitive, les *propriétés pyogènes et les effets septiques appartiennent à peu près exclusivement au tétragène doué de vitalité* qui agit par sa présence et détermine ainsi une lésion locale et une infection générale. Les propriétés pyogènes disparaissent dans les cultures chauffées et ne se

(1) Bosc et Galavielle, *Archives de Médecine expérimentale.*

retrouvent ni dans les filtrats, ni dans les résidus, qui conservent toutefois une certaine toxicité.

Teissier, dans sa thèse, dans le but d'apprécier le rôle du tétragène dans les infections secondaires au cours de la tuberculose, a recherché si la virulence du tétragène ne serait pas exaltée par la tuberculine. Il a trouvé une exaltation de la virulence ; les animaux injectés à la tuberculine mouraient plus vite.

Boutron, en injectant un tétragène blanc non virulent et du bacille tuberculeux, obtient des résultats négatifs.

Chez l'homme, Chauffard et Ramond ont publié les deux premiers cas de *septicémie tétragénique* débutant et évoluant comme une grave infection aiguë. Le début était dramatique: frissons, céphalées, nausées, fièvre élevée. Il y a dans leur observation I un état typhoïde avec fièvre, douleurs articulaires, arthrite suppurée et bronchopneumonie. La mort arrive au 11e jour, au 10e dans l'observation II.

Le pus des abcès présentait un aspect caséo-graisseux et l'épanchement des séreuses renfermait de nombreuses gouttelettes huileuses. Il y avait dans les poumons des infarctus hémorragiques et dans les séreuses des extravasations de globules rouges.

Le cas d'Achard et Castaigne présentait des localisations multiples, des foyers de suppuration aux membres inférieurs, une pleurésie purulente et une bronchopneumonie. La septicémie se prolongea quatre mois, sans fièvre, sauf un seul jour, et le malade mourut dans le collapsus. Le poumon gauche était rouge foncé, il n'y avait jamais de gouttelettes d'huile dans le pus.

Déléarde rapporte un cas dans lequel le tétragène s'est localisé au thorax, sans envahir l'économie. Il y a eu seulement bronchite suppurée et bronchopneumonie. Le début fut brusque et dramatique, comme dans les observations de

Chauffard et Ramond. L'expectoration était gluante et très abondante. L'évolution fut très lente, la fièvre resta modérée (38°5) et le malade guérit.

Dans l'observation de Carrière, il s'agit également d'une localisation au thorax : bronchite suppurée, congestion pulmonaire, pleurésie purulente, sans septicémie. L'évolution fut très lente avec rémissions longues, coupées par des élévations thermiques. Le malade mourut en hypothermie.

Pane cite un cas de localisation au péritoine avec fièvre élevée, évolution lente.

Bosc rapporte un cas mortel de septicémie d'allure cholériforme avec entérocolite et péritonite suppurées aiguës, bronchite suppurée et bronchopneumonie. Les reins, la rate et les ganglions présentaient des lésions caractéristiques des infections graves. Le début a été brusque et dramatique, la maladie a traîné en longueur, elle a évolué sans fièvre, sauf un jour, la mort est survenue en hypothermie.

Toutes ces observations se ressemblent, sauf celle de Chauffard et Ramond. Elles se rapprochent parfaitement des résultats de l'expérimentation sur les animaux, comme l'ont bien montré Bosc et Galavielle. Bosc a étudié en détail l'histologie pathologique de la bronchite et de la bronchopneumonie à tétragènes. Les lésions sont sensiblement les mêmes que chez l'animal.

Le tétragène produit donc une *infection locale* et une *infection générale*. Ce sera un agent redoutable pour l'organisme au milieu des associations microbiennes. Faisans et Le Damany lui attribuent une grosse influence dans la septicémie de la tuberculose. Koch le donne très fréquent dans les cavernes et Spengler le place au troisième rang, immédiatement après le streptocoque et le pneumocoque. Les autres auteurs le considèrent comme beaucoup plus rare. Shabad l'a trouvé une seule fois dans les crachats tuberculeux et

deux fois sur 17 cas dans les cavernes. Artault de Vevey l'a trouvé dans les cavernes 3 fois sur 35 examens.

Nous l'avons trouvé dans les crachats de phtisiques 4 fois sur 30 cas, chez des tuberculeux au début aussi bien que chez des cavitaires.

CHAPITRE VII

Le Transformisme en Bactériologie

C'est le grand principe qui se dégage de l'étude détaillée que nous avons faite des microorganismes qui se rencontrent le plus fréquemment dans les voies respiratoires en association avec le bacille de Koch. Nous avons suffisamment insisté à propos de chacun d'eux, pour n'avoir pas besoin de justifier cette assertion : la fixité des espèces n'existe pas plus en bactériologie qu'ailleurs.

Des espèces différentes se ressemblent, les caractères morphologiques varient sous l'influence du milieu, les propriétés biologiques sont instables. L'action de la chaleur, de la lumière, de l'oxygène, des éléments nutritifs interviendront sans cesse pour modifier la forme ou les propriétés, ou les deux à la fois, d'un même microbe.

Nous ne pouvons plus admettre la classification de Cohn « des espèces rangées d'après leur forme », qui n'avait pas vu que souvent les formes observées dérivent les unes des autres par des modifications successives. On ne pourra pas non plus se baser sur la physiologie qui ne sera pas la même pour un même microorganisme, suivant que celui-ci sera jeune ou âgé, ni pour des organismes semblables provenant de milieux différents.

Les germes ne sont que des stades, comme l'enseigne Zopf. Nous dirons avec lui que « la théorie de la constance des for-

mes bactériennes n'a plus qu'un intérêt historique ». Ce qui ne paraît pas polymorphe est insuffisamment connu. Ceci est vrai de tous les microbes, y compris les plus spécifiques, tels que le bacille de Koch.

Il se passe dans l'organisme ce qui se passe dans les cultures où la composition du milieu change avec l'âge, avec les influences extérieures, au sein desquelles se développe la culture. Ces changements retentiront fatalement sur le microbe.

Nous avons vu, notamment pour l'entérocoque, qu'on pouvait expérimentalement obtenir des caractères morphologiques nouveaux.

Un microbe ayant ainsi évolué qu'on replacera dans les conditions où il vivait auparavant, tantôt reviendra à sa place primitive, tantôt conservera les caractères acquis, comme Metchnikoff l'a bien montré pour le vibrion cholérique. Il a transformé la forme virgule en une forme allongée qui reprenait sa forme en virgule dans certaines conditions et qui, dans d'autres, restait allongée indéfiniment en bâtonnets et en filaments. Un des moyens les plus faciles pour obtenir ces variations de forme est « le passage par le corps des leucocytes », l'inoculation à l'animal.

Il est de plus en plus difficile, conclut Metchnikoff, de séparer les formes bactériennes en espèces bien distinctes; au lieu de celles-ci, on trouve des groupes plus ou moins vastes.

Des races chromogènes donnent des races incolores, sans que pour cela leur forme ou leur virulence disparaisse. La virulence elle-même pourra exister ou manquer, sans que la forme soit modifiée et réciproquement. Des microbes très dangereux deviendront inoffensifs, des microbes atténués auront un retour de la virulence. Nous l'avons déjà dit : nous ne croyons pas à la distinction des microbes en saprophytes et pathogènes, nous ne croyons pas non plus qu'on puisse faire

des espèces immuables, en s'appuyant sur les caractères de forme et de biologie.

Toutes les espèces évoluent, toutes se transforment et leur action elle-même se modifie. Les maladies modifient couramment l'allure qu'elles affectaient autrefois.

La preuve de l'évolution nous est donnée par les formes de passage. Nous les avons rencontrées et signalées dans le cours de ce travail.

III. — RECHERCHES PERSONNELLES

CHAPITRE PREMIER

Technique employée.

Les crachats que nous avons examinés étaient, autant que possible, recueillis au moment de leur expulsion (ce que nous n'avons pu faire pour les malades de la ville).

Une parcelle du crachat était examinée immédiatement au microscope par simple coloration à la thionine phéniquée ou au violet de gentiane. On notait soigneusement l'aspect de la préparation.

Avec un fil de platine préalablement stérilisé, on cueillait dans le crachat une particule solide, un grumeau de pus et on le traitait suivant la méthode de Kitasato. C'est-à-dire que le fragment de crachat était lavé à diverses reprises dans de l'eau stérilisée, de façon à le débarrasser de tout mélange de salive et de mucosités buccales.

On le dilacérait ensuite, avec deux anses de platine flambées (toujours dans l'eau stérile), de façon à avoir plusieurs petits fragments.

Un de ces fragments servait à la recherche du bacille de Koch par la méthode de Ziehl.

Un autre était traité par la méthode de Gram avec double coloration, ce qui nous permettait d'avoir une idée des micro-

organismes, autres que le bacille de Koch, que contenaient les crachats.

On comparait ces résultats avec ceux de l'examen des crachats avant tout lavage. Il nous est arrivé de ne plus retrouver, dans l'examen du crachat nettoyé de toute trace, de salive des bactéries que nous y avions aperçues auparavant.

Les autres fragments étaient passés dans deux tubes de bouillon stérilisé où ils achevaient de se purifier.

C'était dans ces tubes de bouillon qu'on les prélevait pour les ensemencer sur bouillons peptonés, sur gélose et sur gélose-sang.

Les tubes ensemencés étaient alors portés à l'étuve à 37°, ainsi que les deux tubes de bouillon qui avaient servi au lavage et que nous conservions comme contrôle, sans jamais les faire servir aux séparations de germes.

Ils étaient simplement les témoins que le lavage avait été soigneusement fait. Nous n'y avons jamais rencontré d'autres microorganismes que ceux que nous trouvions dans nos cultures.

Nous procédions les jours suivants à nos séparations de germes.

Pour la détermination de nos microbes une fois isolés, nous avons suivi la technique indiquée par Grimbert.

I. — Examen microscopique.

1° *Sans coloration*, en goutte pendante, on notait :

a. La motilité.

b. La forme des mouvements et leur rapidité.

2° *Avec coloration*. Nous nous sommes servi de la thionine et du ziehl, qui nous ont donné de bons résultats. On notait :

a. La forme.

b. Les dimensions.

c. L'arrangement des bactéries.

d. L'absence ou la présence de spores.

3° *Méthode de Gram.*

II. — Déterminer si le microbe est :

Aérobie.

Anaérobie.

Anaérobie facultatif.

III. — Déterminer la température optima de sa culture sur bouillon.

IV. — Etudier sa résistance à la chaleur.

Ces deux derniers points n'étaient étudiés que suivant les besoins du diagnostic.

V. — Cultures dans les milieux usuels. — Le microbe isolé était cultivé dans les milieux usuels.

I. *Bouillon simple.* On notait :

a. Le temps que le bouillon met à se troubler.

b. L'aspect du trouble (uniforme, grumeleux, etc.).

c. La formation d'un voile (irisé, épais, sec, muqueux, plissé).

d. La formation d'un dépôt (pulvérulent, muqueux, caséeux).

e. La réaction du milieu.

f. L'odeur.

II. *Gélatine.* Liquéfiée ou non.

1° *En strie.*

a. Date de l'apparition des colonies.

b. Marche de leur développement.

c. Aspect, coloration.

d. Date et marche de la liquéfaction.

e. Odeur de la culture.

2° *En piqûre.*

a. Aspect de la trace d'inoculation.

b. Marche de la liquéfaction (entonnoir, cupule).

III. *Gélose simple.*

Aspect.

IV. *Sérum solidifié.*

V. *Pomme de terre* (nous avons employé le système des cultures parallèles sur la même tranche).

VI. — Action sur les matières azotées. — Si le diagnostic n'était pas certain, on avait recours, suivant le cas, à l'action des matières azotées.

1° *Peptone.*

Dans la solution à 3 0/0 ensemencée et âgée de plusieurs jours, on versait quelques gouttes d'une solution d'azotite de potasse à 0,02 p. 100, puis un léger excès d'acide sulfurique. S'il y a de l'indol, coloration rouge groseille due à la formation d'un composé nitrosé. Si la teinte est trop peu sensible, on agite avec quelques centimètres cubes d'alcool amylique.

Notre solution de peptone était vérifiée auparavant avec un coli-type témoin.

2° *Albumine cuite* (cubes de blanc d'œuf dans eau ou bouillon, stérilisés).

Si le microbe sécrète de la trypsine, les cubes deviennent transparents et finissent par disparaître.

Noter la réaction du milieu.

3° *Lait*, additionné de carbonate de chaux, pour éviter la coagulation par les acides. On notera :

La coagulation du lait.

La peptonification de la caséine.

4° *Urée.*

Transformation en carbonate d'ammoniaque.

5° *Nitrates.*

Transformés ou non en nitrites.

a. Le nitrate est décomposé avec dégagement gazeux.

b. — sans dégagement gazeux.

c. Le nitrate n'est pas réduit.

Nous nous sommes servi de la solution suivante :

Azotate de potasse pur.....	1 gr.
Peptone.....	1 gr.
Eau distillée.....	100 cc.

stérilisée à l'autoclave.

Les nitrites étaient recherchés par le procédé de Pichard, qui est extrêmement sensible :

Une goutte de la solution est mélangée sur une assiette blanche avec une goutte d'acide chlorhydrique pur, puis on ajoute un fragment de brucine. Après cinq minutes au plus, on obtient une coloration allant du rouge vermillon au jaune clair.

VII. — Action sur les hydrates de carbone. — Enfin, dans certains cas, nous avons eu recours à *l'action sur les hydrates de carbone.*

Nous avons suivi point par point la technique de Grimbert, qui nous semble excellente.

Nos milieux de culture avaient la composition suivante :

Hydrate de carbone.....	3 gr.
Peptone sèche.....	2 —
Eau distillée.....	100 —
Carbonate de chaux.....	q. s.

Nous faisions une solution de 500 à 600 cc. dans un ballon d'un litre, pour avoir une large surface au contact de l'air.

Cette solution était stérilisée à 120° pendant un quart d'heure, puis ensemencée après refroidissement et portée à l'étuve à 37°.

L'examen en était fait, suivant les cas, au bout de 8, 15, 30 jours.

Au bout du temps que nous nous étions fixé, la solution était retirée de l'étuve et il était fait un examen bactériologique, pour être bien certain qu'il n'y avait pas de microbes étrangers.

Le liquide était ensuite filtré au papier.

Dans une portion prélevée à part, on recherchait la réaction du milieu, la réduction de la liqueur cupro-potassique.

L'autre portion était distillée.

Dans une 1re distillation, on recueillait 100 cc. d'un liquide alcalin qu'on neutralise par une trace d'acide tartrique.

Distillé à nouveau, on recueillait 50 cc. Cette dernière portion était soumise à l'épreuve du compte-gouttes de Duclaux, de l'alcoomètre, de la réaction de l'iodoforme.

Au 300 cc., résidu de la distillation, on ajoutait 100 cc. d'une solution d'acide oxalique, de manière à rétablir le volume primitif et à mettre en liberté les acides, en précipitant la chaux.

On prélevait alors 110 cc. du liquide filtré pour les soumettre aux distillations fractionnées de Duclaux, dans le but de déterminer la proportion des acides volatils.

Le reste, évaporé à consistance sirupeuse, puis agité avec de l'éther, donnait un résidu :

a) *Sirupeux*, acide lactique gauche donnant des sels de zinc déviant à droite le plan de la lumière polarisée.

b) *Cristallisé*, acide succinique ; on vérifierait l'action de son sel de soude sur le perchlorure de fer.

RÉSULTAT

Nos recherches ont porté sur 39 tuberculeux à diverses périodes de la maladie.

Pour tous nos cas, nous nous sommes entouré des précautions les plus sévères.

Aussi avons-nous éliminé les cas qui pouvaient être entachés d'une cause d'erreur. Ce qui a réduit notre chiffre à 30.

Sur ces 30 cas, nous ne présenterons que les plus intéressants et ceux qui auront mis en lumière quelque particularité.

La statistique de nos 30 cas est la suivante :

Entérocoque	30	fois sur 30 cas.
Coli	8	—
Bacterium termo	8	—
Staphylocoque doré	8	—
Staphylocoque blanc	6	—
Friedländer	6	—
Staphylococcus citreus	4	—
Tétragène	4	—
Pfeiffer	4	—
Salivarius septicus	2	—
Proteus vulgaris	2	—
B. pyocyanique	2	—
B. subtilis	1	—
B. crassus sputigenus	1	—
Une levure	1	—

De plus 3 microorganismes n'ont pu être identifiés :

Un streptocoque ne gardant pas le Gram.

Un diplocoque —

Un diplocoque gardant le Gram.

CHAPITRE II

Observations

Observation I

1° Bactérium coli. — 2° Entérocoque. — 3° Staphylocoque doré. — 4° Staphylococcus citreus.

Pneumonie chez un tuberculeux, contractée dans le service (n° 25, salle Moïana).

Pleuro-pneumonie. Malade vu le 7 décembre 1903. Température : 39°. — Crachats visqueux, sanguinolents, matité aux deux bases. Suppression des vibrations, souffle tubaire et râle. A la base, le souffle est voilé, lointain.

Le malade meurt le lendemain.

A l'autopsie, on trouve le poumon droit rouge foncé, ferme, dense, ne crépitant pas, gagnant le fond de l'eau. De sa coupe, s'échappe un liquide séro-purulent ; la pression fait sourdre des bronches du pus jaune très épais. Léger épanchement pleurétique. A gauche, parties inférieures atélectasiées, épanchement très abondant. Pus dans les bronches. Plèvres : adhérences aux deux sommets. Pas de cavernes.

Examen des crachats (le 7 décembre). — Assez nombreux bacilles de Koch, diplocoques en chaînettes, bacilles courts avec étranglement médian.

Mise en culture sur bouillon peptoné, sur agar et sur agar-sang.

Résultats. — 1° *Bactérium coli :* un bacille court, gros, mobile, ne prenant pas le Gram.

Sur bouillon, forme en navette comme le bacille d'Eberth. Mis en culture, il trouble le bouillon rapidement et dégage une odeur fécaloïde ; le plus souvent il n'y a pas de voile. Sur agar, il donne des colonies bleutées largement étalées.

Sur gélatine, colonies semblables non liquéfiantes. Sur pomme

de terre un gazon grisâtre peu visible. Il coagule le lait en trois jours, transforme rapidement les nitrates en nitrites et exerce une action énergique sur la solution de glycose qui ne réduit pas la liqueur de Fehling au bout de 23 jours.

Dans la solution de peptone à 3 0 0, nous n'avons pu obtenir la réaction de l'indol. Toutes les cultures dégagent une odeur infecte. Malgré l'absence de la réaction de l'indol, nous sommes certain d'avoir affaire au *bacterium coli*.

2° *Entérocoque* (sous forme de diplocoques isolés ou en chaînettes). Laissé à la température de la chambre, il donnait encore des colonies 6 mois après, le 2 juin.

3° *Staphylococcus aureus*.

4° *Staphylococcus citreus*.

Observation II

Entérocoque. — Staphylocoque doré. — B. de Pfeiffer.

Le malade est un cavitaire avancé, qui est mort quelques jours après l'ensemencement (n° 40, salle Moïana).

L'anatomie pathologique n'a pu être faite (opposition).

L'examen des crachats, pratiqué le 22 septembre 1903, montre de nombreux bacilles de Koch et des diplocoques isolés gardant le Gram.

Mise en culture le jour même sur bouillon, sur agar et agar-sang. Les cultures ont donné du staphylocoque doré; un bacille ne prenant pas le Gram, se colorant mal, ne poussant que sur gélose-sang, difficile à repiquer, donnant sur gélose-sang des colonies transparentes, présentant en un mot tous les caractères du bacille de Pfeiffer; enfin un diplocoque en chaînettes, gardant le Gram, donnant sur gélose un fin pointillé blanc et repiquable encore un mois après : l'entérocoque.

Observation III

Entérocoque. — Bactérium termo. — Diplocoque agramien.

Pneumonie caséeuse à marche rapide. La nécropsie n'a pas été aite (opposition) (n° 15, salle Moïana).

L'examen des crachats, le 22 septembre 1903, montre de rares bacilles de Koch.

Les *cultures* donnent :

1° *L'entérocoque*, d'abord en grappes semblables à du staphylocoque, puis en chaînettes dont les grains sont irréguliers, certains plus colorés que les autres, et paraissant entourés d'une gaîne. Les caractères des cultures et les conditions de vitalité montrent qu'il s'agit bien de l'entérocoque.

2° *Bacterium termo*, sous forme de bacille court et gros, très mobile, ne gardant pas le Gram. Il liquéfie la gélatine en trois jours, donne sur gélose des colonies translucides, puis avec un point central opaque, enfin des traînées longues, blanc jaunâtre, crémeuses. Le bouillon est troublé en 24 heures et forme un voile en surface. Il ne liquéfie pas le sérum. Sur pomme de terre, il donne un enduit crémeux, visqueux, d'abord jaunâtre, puis rouge brun. Le lait carbonaté est coagulé en 5 jours; le liquide prend ensuite une teinte verdâtre, le précipité de caséine se redissout. Dans les cultures, le bacille a tantôt la forme strepto-bacillaire en longues chaînettes, tantôt en diplobacille, tantôt en grappes. Il ne se développe pas en anaérobie. Sa description répond à celle du bacille de Vignal, mais nous ne voyons pas de raisons de ne pas faire de celui-ci une variété de bactérium termo.

3° *Un diplocoque ne gardant pas le Gram*, se présentant en grappes ou en chaînettes, donnant sur gélose et sur gélatine des colonies blanches, troublant fortement le bouillon avec voile en surface, donnant sur pomme de terre un enduit crémeux, jaunâtre ou brunâtre, et sur sérum des colonies blanc jaunâtres. Il ne coagule pas le lait et ne se développe pas en anaérobie.

Observation IV

Bacterium termo. — B. Septicus putridus. — Pneumobacille de Friedländer. — B. Coli. — Entérocoque. — Streptocoque agramien. — M. salivarius septicus.

Léonce C..., 23 ans (n° 3, salle Bazin). Tombe malade en faisant son service militaire dans l'artillerie. — Toux, hémoptysies légères répétées. — Réformé, il est soigné à Paris dans un dispensaire où on

lui fait des injections de tuberculine de Maréchal. — Depuis lors, sueurs, amaigrissement considérable (5 kilos en deux mois). — T. : autour de 38.5. — Pouls, 85 à 95. — Craquements dans les deux fosses sous-épineuses; submatité et retentissement de la toux sous les deux clavicules.

Les crachats, examinés le 17 octobre par la méthode de Gram avec double coloration, montrent : 1° des diplocoques en chaînettes gardant le Gram; 2° de petits cocci parfois en diplocoques le perdant. Le Ziehl montre d'assez nombreux bacilles de Koch longs et granuleux.

Ensemencés le même jour, ces crachats nous ont donné :

I. — Un bacille peu mobile, tantôt en cocco-bacille sur gélose, tantôt en bâtonnets courts, tantôt dans le bouillon en très longs filaments, se décolorant par le Gram.

Sur *gélatine*, il donne en 24 heures des colonies blanches. Au bout de trois jours, il se forme un petit disque hyalin avec centre opaque qui se transforme le lendemain en cupule de liquéfaction. La liquéfaction est complète deux jours après, la température extérieure ayant été constamment de 12 degrés. Le liquide du culot est trouble et il se forme un dépôt léger.

Le *bouillon* est très troublé en 24 heures à 37°, il se forme un gros dépôt et un voile épais membraneux.

Sur *gélose*, on obtient des colonies rondes, fines, translucides. Elles deviennent ensuite plus blanches, puis grises et s'effacent huit jours après.

Sur *sérum ;* colonies jaune foncé en 24 heures.

Sur *pomme de terre :* colonies jaunes, très pâles, visqueuses, se développant en 4 ou 5 jours.

Le *lait* est coagulé en masse au bout de 11 jours.

Pas d'action sur les nitrates.

Pas de production d'indol avec la peptone.

Action sur les sucres : la solution de glycose à 3 0/0 $\left\{ \begin{array}{ll} \text{glycose} .. & 3 \\ \text{peptone} .. & 1 \\ \text{eau dist} .. & 100 \end{array} \right.$

ensemencée ne réduit plus la liqueur de Fehling.

Au bout d'un mois, la réaction est faiblement acide.

Les cultures ne donnent aucune odeur.

Il s'agit ici d'une variété de *Bacterium termo* ne liquéfiant pas le sérum sanguin et ne colorant pas la gélatine.

II. — Bacille très court et très fin, parfois au contraire gros et carré, prenant souvent une disposition en chaînette strepto-bacillaire, mobile, se décolorant par le Gram, mais pas constamment.

La *gélatine* est liquéfiée en 48 heures, il se forme un gros dépôt au fond du liquide qui reste clair et sans voile.

Le *bouillon* est troublé rapidement et dégage une odeur infecte; il se forme en 48 heures un dépôt abondant et un voile épais, membraneux.

Sur *gélose*, en 48 heures, belles colonies blanches, légèrement bleutées, translucides.

Sur *sérum*, colonies blanches.

Sur *pomme de terre*, colonies brun marron en petits tubercules se développant bien. Les cultures exhalent une odeur repoussante.

Le *lait* coagule au bout de 13 jours et redissout le précipité.

La *glycose*, au bout d'un mois, ne réduit plus la liqueur de Fehling; la réaction est neutre.

Ce bacille, qui, par certains caractères, rappelle le *Proteus vulgaris*, s'en sépare cependant par le caractère de ses cultures sur bouillon et sur pomme de terre, par la lenteur de coagulation du lait et par son action négative sur les nitrates.

Il se rapprocherait davantage du *B. septicus putridus de Roger* ou même du *B. termo*, nonobstant sa puanteur. C'est certainement un type intermédiaire entre ces différents microbes et c'est à ce titre que nous l'avons étudié.

III. — Bacille court, encapsulé, le plus souvent en diplobacille, sur gélose en cocco-bacille et s'allongeant dans le bouillon — non *mobile*, ne prenant pas le Gram.

Sur *gélatine*, il donne une belle bande blanche un peu grisâtre, opaque à reflets brillants.

Le *bouillon* est troublé en 24 heures, il se forme peu à peu un dépôt muqueux au fond du tube et un léger cercle sur les parois. Aucune odeur.

Sur *gélose*, bande muqueuse blanche à reflets brillants.

Sur *sérum*, fines colonies blanches peu abondantes.

Sur *pomme de terre*, fines colonies grisâtres formant au bout de 4 à 5 jours un enduit visqueux.

Le *lait* est coagulé lentement en 10 jours.

Nous avons là à peu près tous les caractères du pneumobacille de Friedländer.

Pour être certain de l'identité de ce bacille et pour le différencier d'un B. coli un peu spécial que nous avions trouvé dans le même cas, nous avions étudié son action sur les hydrates de carbone, suivant la méthode de Grimbert. Nous citerons rapidement nos résultats pour la glycérine et la glycose.

Nos ballons d'un litre contenaient tous:

Hydrate de carbone.....	15 gr.
Peptone sèche.....	10 —
Eau distillée.....	500 —
Carbonate de chaux.....	10 —

Stérilisés, puis ensemencés et portés à l'étuve, il y avait, dès le lendemain, un abondant dégagement de gaz.

Au bout de trois semaines, les ballons sont examinés:

1° *Glycérine:*

Voile peu épais — liquide trouble, — réaction légèrement acide.

Le liquide filtré est distillé :

Dans une première distillation, on obtient 100 cc. d'un liquide légèrement alcalin qui, distillé à nouveau par le procédé de Duclaux, donne la réaction de l'iodoforme et au compte-gouttes de Duclaux 122 (Alcool éthylique).

La liqueur primitive débarrassée de l'alcool par distillation est ramenée au volume primitif par l'addition d'une solution d'acide oxalique. 110 cc. de la liqueur filtrée sont soumis aux distillations fractionnées par la méthode de Duclaux pour le dosage des acides volatils.

Centimètres cubes	Nombre de cc. de la solution saturante pour chaque prise	Total de l'eau de chaux employée	Rapports	Table de Duclaux
1.....	4.7	4.7	7.8	
2.....	5.6	10.3	17.1	
3.....	5.4	15.7	26.3	26.4
4.....	5.2	20.9	35.1	35.5
5.....	5.7	26.6	44.7	44.9
6.....	5.7	32.3	54.4	54.5
7.....	6.2	38.5	64.7	64.7
8.....	6.5	45.0	75.6	75.2
9.....	7	52.0	87.3	
10.....	7.5	59.5	100.0	

Nous voyons d'abord que la marche des nombres nous indique

un mélange de deux acides et les tables de Duclaux nous montrent qu'il s'agit d'un mélange d'acide acétique et d'acide propionique.

Dosage des acides fixes : acide lactique.

2° *Glycose.*

Voile peu épais, liquide trouble, réaction légèrement acide.

La liqueur de Fehling n'est plus réduite.

La distillation, faite comme précédemment, nous donne de l'alcool éthylique (compte-gouttes 106.5).

Le dosage des acides volatils par distillations fractionnées nous donne :

	Nombre (pour chaque prise) de c.c. de solution nécessaires pour saturer l'acide passé à la distillation	Total de la solution employée	Rapports
1	4.4	4.4	7.4
2	4.6	9.0	15.2
3	4.8	13.8	23.3
4	5	18.8	31.7
5	5.2	24.0	40.5
6	5.9	29.9	50.6
7	6.7	36.6	61.8
8	7.3	43.9	74.1
9	7.5	51.4	86.8
10	7.8	59.2	100.0

Donc l'acide volatil trouvé est de l'acide acétique. Le dosage des acides fixes donne de l'acide lactique.

Nous avons donc affaire ici à un Friedländer un peu spécial qui donne avec la glycérine un mélange d'acide acétique et d'acide propionique, au lieu d'acide acétique seul, ce en quoi il diffère légèrement de la première race de Grimbert et qui n'est cependant pas de la race de Frankland, qui aurait été sans action sur la glycérine et la dulcite.

IV. — Cocco-bacille, parfois même véritable diplocoque, se présentant dans le bouillon en bacille court et gros et le plus souvent en diplobacilles. Il est mobile et se décolore par le Gram.

Sur gélatine : il donne en 24 heures, à 12° des colonies rondes, translucides, s'étendant ensuite et devenant blanc jaunâtre cinq jours après.

Sur gélose: fines colonies en 24 heures, en pointillé blanc bleuté, translucide, devenant ensuite jaunâtres, crémeuses, opaques.

Sur bouillon : développement très rapide, trouble considérable, dépôt floconneux au fond du tube et à la surface en 48 h., voile pelliculaire très fragile. Le trouble persiste et il se produit une légère mauvaise odeur plus intense au bout de 10 jours.

Sur sérum : colonies semblables à celles sur gélose en 24 h.

Sur pomme de terre : après 5 jours à l'étuve à 37°, gazon grisâtre en fin pointillé qui devient ensuite vert noirâtre et exhale bientôt une très mauvaise odeur.

Le lait est coagulé lentement, l'action ne commence qu'au bout de six jours et la coagulation n'est complète qu'au bout de 13 jours.

Les nitrates sont transformés en nitrite.

En tube, la glycose au bout d'un mois ne réduit plus la liqueur de Fehling.

Avec la solution de peptone on n'obtient pas la réaction de l'indol.

Ce dernier caractère différencie nettement notre coli d'un coli type. Nous avons étudié son action sur la glycérine et la glycose.

Nous nous sommes servi des mêmes ballons que pour le Friedländer et dans des conditions identiques.

1° *Glycérine.*

Fermente visiblement ; il y a des bulles de gaz dès les premiers jours; puis un voile.

Au bout de 8 jours à l'étuve à 37°, la solution ensemencée est filtrée. La réaction est légèrement acide.

On distille 100 cc. qui, distillés à nouveau, nous donnent 50 cc. qui, soumis à l'épreuve du compte-gouttes, montre un peu d'alcool éthylique.

Les 300 cc. restant sont ramenés au volume primitif par addition d'acide oxalique. 110 cc. de la liqueur filtrée sont soumis aux distillations fractionnées.

	Nombre de cc. (pour chaque prise) de solution nécessaire pour saturer l'acide passé à la distillation.	Total de la solution employée	Rapports —
1	7.8	7.8	7.3
2	7.7	15 5	15.4
3	7.7	23.2	21.7
4	7.9	31.1	28.5

5	8.7	39.8	37.2
6	8.8	48.6	43.6
7	10.3	58.9	55.0
8	11.1	70.0	65.5
9	14.3	84.3	78.9
10	22.5	106.8	100.0

L'acide volatil trouvé est de l'*acide acétique*.

Acides fixes (évaporation à consistance sirupeuse, puis agitation avec l'éther), il reste un résidu sirupeux d'*acide lactique*.

2° *Glycose*.

Après un mois, liquide clair, réaction acide; la liqueur de Fehling est encore réduite.

A la distillation on obtient de l'alcool:

La distillation fractionnée, pratiquée comme précédemment, nous donne.

1	1.9	1.9	4.9
2	2.1	4.0	10.4
3	2.6	6.6	17.1
4	2.6	9.2	21.8
5	2.9	12.1	31.5
6	3.3	15.4	40.1
7	3.7	19.1	49.7
8	4.2	23.3	60.6
9	5.4	28.7	74.7
10	9.7	38.4	100.0

L'acide volatil trouvé est de l'acide formique.

Les produits formés: acide acétique, acide lactique, acide formique sont bien les mêmes que ceux qu'on obtient avec un coli type témoin.

V. — Entérocoque.

Encore repiquable le 21 novembre (plus d'un mois après).

VI. — Streptocoque agramien.

Beau diplocoque en chaînette se colorant bien, mais perdant le Gram. Il donne sur gélose des colonies transparentes, difficiles à voir, ne se développant qu'en 5, 6 ou 7 jours. Après repiquage, il se développe mal en 12 jours.

Il ne pousse pas sur gélatine. En tube anaérobie, il donne en 48 heures

un léger dépôt qui augmente ensuite, mais le bouillon reste clair. Repiqué en aérobie sur gélose et bouillon glycériné, il meurt.

VII. — Coccus en diplocoques ou en grappes, parfois en diplobacilles gardant bien le Gram.

Sur gélatine, il donne de belles colonies blanches non liquéfiantes.

Le bouillon est troublé en 24 heures, pas de voile au début, puis en 48 heures voile épais et dépôt abondant. Le bouillon redevient ensuite clair.

Sur gélose, colonies blanches, translucides, devenant ensuite légèrement bleutées.

Sur sérum, colonies blanches s'effaçant vite.

Sur pomme de terre, en 48 heures, grosse colonie jaune ne s'étendant pas.

Lait non coagulé.

A part la culture sur pomme de terre, ces caractères le rapprochent beaucoup du *Salivarius septicus Biondi.*

Action sur la glycérine. — Il donne de l'alcool éthylique.

Et les distillations fractionnées montrent de l'acide formique.

1	1	1	6.8
2	0.8	1.8	12.2
3	0.9	2.7	18.3
4	0.9	3.6	24.4
5	1.2	4.8	32.6
6	1.3	6.1	44.9
7	1.4	7.5	50.9
8	1.8	9.3	63.2
9	2.1	11.4	77.5
10	3.3	14.7	100.0

Observation V

Tétragène. — B. termo. — B. de Friedländer. — M. Salivarius septicus. — Entérocoque.

D... (41 ans). Aurait eu à 5 ans un psoriasis spécifique. Bonne santé jusqu'à 35 ans, où survient une évolution de dilatation bronchique. Toux, crachats, même vomique le matin, sans amaigrisse-

ment ni pertes de forces. A 39 ans, pleurésie séro-fibrineuse, et depuis, sueurs, cachexie rapide, dyspnée, diarrhée, etc.

A l'examen, grande caverne à la région mammaire droite, et au niveau de la fosse sous-épineuse gauche.

Nombreux bacilles de Koch dans les crachats.

Ensemencement le 7 janvier.

I. — *Tétragène.*

II. — Un bacille court et mince, parfois en longs filaments, ne prenant pas le Gram.

Sur gélatine, il donne au bout de 11 jours un disque bien circulaire, creusant la gélatine; la liquéfaction est complète trois jours après et il se forme un dépôt blanc abondant.

Sur gélose, colonies blanches, bleutées, ou parfois jaunâtres.

Le bouillon est troublé en 48 heures; il se forme un dépôt et un voile épais qui peut manquer. Peu à peu s'y forment de longs filaments. Il n'y a aucune odeur.

Le lait est coagulé en 4 jours.

Il ne se produit pas d'indol dans la solution de peptone et les nitrates ne sont pas réduits.

Il s'agit bien ici du *bacterium termo.*

III. — Un *pneumobacille de Friedländer* type.

IV. — Le *micrococcus salivarius septicus* donnant tous les caractères de celui du cas précédent, se développant également bien dans le lait, sans le coaguler.

V. — L'*entérocoque*, qui s'est présenté d'abord sous forme de gros diplocoque encapsulé, pour donner ensuite des chaînettes et des grappes staphylococciques.

Parmi ces cultures, les unes ont été laissées à la température du laboratoire et étaient encore repiquables après 15 jours. Les autres, mises en tube anaérobie, ont donné de fines colonies blanches peu visibles. Repiquées sur gélose 7 jours après, elles nous ont encore donné un pointillé blanc.

Observation VI

Entérocoque seul.

Joseph M... (16 ans). Tousse depuis mars 1903. Pas d'incidents aigus, pas de crachements de sang, de sueur, ni de fièvre.

Appétit intact. Rend le matin une grande quantité de crachats purulents.

Signe cavitaire dans les clavicules droite et gauche.

1° *Rares bacilles de Koch.*

2° *L'entérocoque seul*, n'ayant présenté rien de particulier, si ce n'est que sa vitalité était moins considérable que d'habitude. Repiqué après 39 jours, il n'a rien donné.

Observation VII

Entérocoque seul.

J... (22 ans). Bien portant jusqu'au service militaire. « Attrape un chaud et froid » en pansant son cheval ; continue à tousser, sue la nuit. Maigrit et est réformé. Pas d'hémoptysies, crachats purulents. Appétit conservé. — P. : 75 à 85.

Craquements au sommet droit en arrière.

Obscurité de la respiration ; retentissement de la toux ; submatité et V+ au sommet gauche en avant.

Quelques bacilles de Koch.

Entérocoque seul, à vitalité faible comme le précédent.

Observation VIII

B. Pyocanique. — B. Arborescens. — B. Subtilis. — B. Crassus sputigenus. — Entérocoque. — Diplocoque liquéfiant.

Louis R..., employé de commerce (31 ans) (n° 2, salle Bazin).

Père mort probablement de tuberculose, a eu une sciatique à 23 ans, tousse depuis mars 1903. Début à ce moment par de petites hémoptysies accompagnées de fièvre légère. Depuis ce temps, grande lassitude ; incapacité de travailler ; sueurs nocturnes ; vomissements après la toux ; amaigrissement de 6 kilogr. en un an.

Craquements au sommet gauche en avant et en arrière.

Craquements dans la fosse sous-épineuse droite.

T. 37.7 à 38.4.-P. de 80 à 90.

A présenté plusieurs poussées légères de rhumatisme tubercu-

leux (hydartrose des genoux, cou-de-pied, gaînes tendineuses rétro-malléolaires) qui se sont facilement amendées.

Examen des crachats le 24 janvier: assez nombreux bacilles de Koch; mise en culture le même jour.

I. — Bacille mince, le plus souvent court, Parfois allongé et en chaînettes strepto-bacillaires. En bouillon, il est plus gros, prend mieux la couleur. Il se décolore par le Gram.

Gélatine. — Il se forme un disque circulaire qui liquéfie en 48 heures, mais peut aussi liquéfier plus lentement, en 5 ou 6 jours. Il y a un dépôt blanc abondant et le liquide est d'une belle coloration verte qui, dans certains cas, se limite aux couches supérieures. A la surface, voile membraneux. Il se dégage une très mauvaise odeur.

Bouillon. — Il est très troublé en 48 heures et donne également une mauvaise odeur. Il se forme à la surface un voile épais, irisé, qui a manqué dans un cas. Le bouillon prend rapidement une teinte verte qui peut se limiter aux couches supérieures du liquide.

Gélose. — Colonies blanc jaunâtre ou bleutées, en pointillé ou en nappe visqueuse, dégageant également une mauvaise odeur.

Lait coagulé, la coagulation se fait très lentement, dans un cas en 17 jours.

L'extrême puanteur le différencie immédiatement du bacterium termo, dont la gélatine se colore assez souvent en vert; on ne peut hésiter qu'entre le *B. fluorescens liquefaciens* et le B. pyocyanique.

Il se différencie du premier qui ne forme pas de voile ou très peu dans le bouillon qui est dichroïque: jaune par transmission, il est d'un beau vert par réflexion. De plus les cultures du début n'ont presque pas d'odeur.

Il diffère du pyocyanique par le caractère de sa culture sur gélose. L'odeur du pyocanique n'est pas aussi putride. Il rappellerait plutôt le bacille de Ducamp et Planchon que nous ne voyons pas de raison de séparer du B. fluorescens liquefaciens.

Mais étant donnée l'action dénitrifiante énergique que nous avons observée, nous pensons qu'il s'agit bien ici du *pyocyanique*.

II. — Bacille court sur gélose, ensuite très allongé, puis en très longs filaments décrivant des arborisations.

Il liquéfie la gélatine, en la transformant en une masse jaune visqueuse.

Sur gélose, il donne une colonie jaune orange, épaisse.

Le bouillon est un peu troublé; il se forme un voile jaune.

Il s'agit ici du *bacillus arborescens de Frankland* (1).

III. — Bacille court à extrémités légèrement arrondies, long et gros dans le bouillon où il est le plus souvent étranglé par le milieu. Beaucoup d'éléments sont sporulés et présentent des traits scalariformes. Ce bacille est mobile et garde bien le Gram.

Sur gélatine : il donne des colonies rondes, blanc jaunâtres liquéfiantes. Le liquide, d'abord trouble, s'éclaircit, il se forme un dépôt abondant, et, à la surface, une pellicule blanche.

Le bouillon est peu troublé et s'éclaircit rapidement. Il donne à la surface un voile épais, cohérent. Au fond, léger dépôt.

Le lait n'est pas coagulé.

Les cultures n'ont aucune odeur.

Nous avons affaire ici au *B. subtilis.*

IV. — Petit bacille court à extrémités arrondies, le plus souvent réuni en deux éléments simulant des diplocoques ou formant des chaînettes multiformes. Il reste coloré par la méthode de Gram.

Sur la gélatine, qui n'est jamais liquéfiée, il donne des colonies blanches, ovales, bombées.

Sur gélose, colonies semblables, ou nappe épaisse blanc jaunâtre.

Le bouillon est peu troublé, léger dépôt ; pas de voile.

Le lait n'est pas coagulé.

Tue la souris en 48 heures.

Il s'agit vraisemblablement du *bacillus crassus sputigenus.*

V. — L'entérocoque.

VI. — Un diplocoque auréolé, très mobile, gardant bien le Gram. Il se colore assez facilement, mais donne surtout de belles colorations avec la fuschine picriquée dans le bouillon jeune, où il se présente en 8 de chiffre. Dans le bouillon plus âgé, il est en chaînettes de diplocoques et en grappes.

Il liquéfie la gélatine en 4 jours, en donnant auparavant des colonies blanc grisâtre.

Sur gélose, il donne des colonies blanches, bleutées, étalées en nappe.

Le bouillon est très troublé ; il s'y forme de longs filaments. Aucune odeur.

Le lait est rapidement coagulé en masse.

(1) Frankland, *Zeitschrift für Hygiene*, 1889, VI, p. 379.

Observation IX

Coli. — Staphylocoque blanc. — Entérocoque.

Pleuro-pneumonie de la base droite. — Bacillose ouverte du sommet droit (N° 33. — Salle Bazin).

Les crachats examinés montrent de nombreux bacilles de Koch. Mis en culture le 27 février, ils nous ont donné :

I. — Un coli ne donnant pas la réaction de l'indol.

II. — Le staphylocoque blanc.

III. — L'entérocoque. Il a été remarquable par l'aspect polymorphe de ses colonies qui a nécessité de nombreux repiquages.

Dans l'un des tubes, le pointillé blanc était très gros et ne donnait pas l'idée d'une culture d'entérocoque.

Ce tube, laissé à la température de la chambre et repiqué le 8 mars (après 10 jours), nous donna un fin pointillé hyalin type.

Observation X

Pneumonie chez un tuberculeux (N° 20. — Salle Bazin).

Le crachat examiné le 8 mars en pleine ascension thermique montre des diplocoques encapsulés gardant le Gram et d'assez nombreux bacilles de Koch.

Il est mis en culture le 8 mars sur gélose, gélose-sang et bouillon peptoné. Les cultures nous ont donné quatre espèces :

1° Un *staphylocoque blanc.*

2° Un *bacille coli,* gros, mobile, se présentant parfois en diplocoque, mais le plus souvent en bâtonnets. Dans le bouillon, il montre une vacuole centrale semblable absolument à celle de l'Eberth. Il est décoloré par le Gram. Le bouillon est troublé ,mais souvent très peu, les mêmes cultures donnent tantôt un voile et dégagent une très mauvaise odeur, tantôt un simple cercle sur les parois et sont inodores. Le bacille donne sur gélose des colonies blanches étalées et sur gélatine des colonies d'un blanc éclatant. Il coagule le lait en 5 jours et transforme les nitrates en nitrites. La réaction de l'indol, recherchée à plusieurs reprises, n'a jamais pu être obtenue.

Il présente donc des différences notables avec un coli-type.

3° Une *levure*, donnant sur gélatine des colonies d'un blanc vif, non liquéfiantes.

4° L'*entérocoque*. Voir le chapitre IV, où cette observation est déjà relatée en ce qui concerne l'entérocoque.

Observation XI

Tétragène. — Entérocoque.

M... (26 ans). — Tousse depuis 3 ans. — Début insidieux par des rhumes et bronchites qui se prolongent. — Craquements humides sous la clavicule gauche. — Pouls : de 75 à 85. — T. autour de 37.5. — Sueurs nocturnes. — Amaigrissement progressif.

Rares bacilles de Koch dans les crachats.

Le 14 mars, les cultures donnent :

I. — Tétragène.

II. — Entérocoque.

Le bouillon, examiné après trois semaines, montre l'entérocoque en grappes staphylococciques et en diplocoques isolés. Il donne encore des colonies le 14 avril.

Observation XII

Staphylocoque doré. — Staphylocoque blanc. — Entérocoque.
(Voir *Bulletin Soc. Internat.* Mai 1904).

C... Tuberculose au début : craquements sous la clavicule droite. — Le malade a eu une broncho-pneumonie pseudo-lobaire à entérocoque qui a guéri.

Quelques bacilles de Koch dans les crachats qui sont mis en culture le 22 mars.

Résultats :

I. — Staphylocoque doré ;

II. — Staphylocoque blanc ;

III. — Entérocoque.

Ici encore les cultures ont présenté un polymorphisme très net ; par des repiquages successifs, nous avons pu faire varier les différents aspects.

Après séparation des deux staphylocoques, les tubes de gélose sont ensemencés le 29 mars en 1, 2, 3, 4, 5.

1 présente le 6 avril un fin pointillé transparent.

Il est, à partir de ce jour, laissé hors l'étuve. Le pointillé est encore transparent le 13 avril.

Examiné le 19 avril, il montre de belles chaînettes de diplocoques se colorant bien, gardant le Gram. Certaines chaînettes sont à petits éléments, d'autres à éléments plus gros, d'autres enfin forment des grappes.

2 présente le 6 avril un pointillé blanc très fin. Soumis aux mêmes conditions et examiné aux mêmes dates que 1, il donne les mêmes résultats.

3 et 4 ont donné, le 6 avril, des colonies blanches plus grosses. Ils sont également laissés à l'étuve.

L'examen microscopique, le 16 avril, montre des chaînettes non homogènes à gros éléments, des diplocoques isolés et des grappes.

5 montre le 6 avril un fin pointillé blanc. Laissé hors l'étuve, il est repiqué le 19 en bouillon. Le lendemain, le bouillon est légèrement troublé et présente un léger dépôt floconneux.

Examiné, il montre de gros diplocoques isolés, des chaînettes homogènes à gros éléments simples et des chaînettes à diplocoques non homogènes.

Repiqué sur gélose le 20, il donne des colonies blanches qui sont repiquées le 28 en bouillon (5 B).

Le bouillon 5 B est repiqué sur gélose le 2 mai et donne le lendemain 2 sortes de colonies : les unes fines et transparentes, les autres un peu plus grosses et blanches. Les 1res (les transparentes), repiquées sur gélose le 5 mai, ont donné des colonies blanches.

Observation XIII

Entérocoque. — B. de Pfeiffer. — B. Lactis aerogenes.

(No 22 de la Crèche).

Mme B..., 22 ans, tousse depuis 4 ans. — Tuberculose à début insidieux, avec sueurs, fièvre, perte d'appétit, amaigrissement rapide. — Aggravation à la suite d'une grossesse. — Actuellement : tuberculose cavitaire banale, avec fièvre hectique.

Résultats des cultures :

I. — Entérocoque.

II. — *B. lactis aerogenes.*

Il présentait toutes les propriétés du bacille de Friedländer; nous avons dit plus haut qu'il n'y avait pas de raison de les séparer. Mais ici le dégagement gazeux était vraiment considérable.

III. — Un bacille qui se colorait difficilement et ne prenait pas le Gram, qui nous a fait penser immédiatement au Pfeiffer. Il ne poussait pas sur gélose ordinaire. Dans les tubes de gélose-sang ensemencés le 26 mai, on voyait le 27 quelques fins points brillants difficiles à voir. Repiqués le même jour sur gélose-sang, on ne distinguait rien 24 heures après. On ensemença alors légèrement la surface avec une culture pure de staphylocoque blanc en strie. Le lendemain 29 avril, il y avait de petites colonies fines et transparentes autour de la strie de staphylocoques. Repiqués sur gélose et gélose-sang, il n'y eut aucun développement.

Il s'agissait bien là du bacille de Pfeiffer.

Observation XIV

Entérocoque. — Bacterium termo. — Staphylocoque blanc.

(N° 22. — Salle Bazin).

Le malade est un tuberculeux à la dernière période. Cavernes, fièvre hectique, exacerbations vespérales 38-40, etc.

Examen des crachats, le 18 mai :

Pas de bacilles de Koch.

Chaînettes de diplocoques gardant le Gram.

Mise en culture, le même jour.

Résultats :

1° Staphylocoque blanc ;

2° Bacterium termo se présentant sous forme d'un petit bacille court et gros, auréolé, ne gardant pas le Gram.

Sur gélatine : colonies en nappe blanche, liquéfiantes.

Sur gélose : colonies bleutées translucides.

Bouillon : trouble, cercle sur les parois, dépôt, pas d'odeur.

Lait : coagulé en 6 jours.

3° Les divers tubes de gélose sur lesquels nous avons fait nos séparations le 18 mai nous donnèrent tous le 19 de fines colonies qui furent repiquées sur gélose 4, 5, 6. Tous donnèrent un fin poin-

tillé et l'examen montra l'entérocoque en belles chaînettes. Les bouillons laissés à la température ordinaire donnaient des colonies 1 mois après.

Résultats

On voit d'après nos observations :

Que les formules microbiennes les plus courtes sont en général dans les formes cavitaires. On n'y trouve que 2 ou 3 microbes ;

Que les plus longues formules sont dans la période secondaire; que l'entérocoque se rencontre dans tous nos cas, sous la forme streptococcique surtout.

A la période des cavernes, on avait par ordre de fréquence :

Entérocoque.

Staphylocoque.

Friedländer. — B. termo.

Pfeiffer.

Coli.

IV. — LE BACILLE DE KOCH ET SES ASSOCIÉS

La présence constante des associés à toutes les périodes de la tuberculose, exception faite pour quelques cas de tuberculose aiguë, soulève une question des plus intéressantes.

Quel est le rôle exact de ces divers microorganismes?

Le bacille de Koch exige-t-il pour proliférer la présence d'autres bactéries, ou bien joue-t-il un rôle prépondérant qui le dispense de demander une aide quelconque, tout en ne la refusant pas à l'occasion?

Le bacille et ses associés sont-ils des *coopérateurs* ayant tous les mêmes droits sur l'organisme humain, ou les associés sont-ils simplement un personnel *supplémentaire*, admis par exception et temporairement à la participation aux bénéfices?

En un mot, le bacille est-il logé à la même enseigne que ses associés? La réponse est grosse de conséquences.

Si l'on admet, en effet, que le bacille de la tuberculose ne joue pas le rôle prépondérant, si l'on admet que les associés ont autant d'importance que lui, on admettra du même coup qu'il vit dans les mêmes conditions qu'eux, et que, comme eux, il sera souvent à l'état saprophytique.

Nous avons déjà démontré qu'il n'y avait aucune différence entre les saprophytes et les pathogènes, ceux-ci pouvant se transformer en ceux-là et réciproquement. Si le bacille de Koch ne diffère pas des autres pathogènes, s'il est saprophyte à l'occasion, il faudra donc ne tenir que peu de compte du bacille et se préoccuper seulement du terrain. Du coup, la

contagion sera reléguée au second plan, on ne se cantonnera pas dans la recherche d'un sérum providentiel, mais on cherchera à donner à ceux qui en manquent une bonne aération et une alimentation suffisante.

On voit que les recherches du laboratoire ont leur importance, puisque d'une théorie découleront des conséquences sociales.

Si, en effet, d'autre part, on considère le bacille comme réellement spécifique de la tuberculose, si tout le danger est en lui, s'il est la seule cause de la tuberculose humaine comme les Allemands ont tendance à le croire (Flügge), c'est contre le bacille seul qu'on prendra les mesures de prophylaxie nécessaires. On isolera impitoyablement le tuberculeux. On ira, comme le veut Von Leube (de Wurzbourg), jusqu'à leur appliquer sur la bouche, au moment des quintes de toux, des compresses d'ouate destinées à être détruites aussitôt. Les infirmiers et les garde-malades mettront des masques en tarlatane, enfin on évitera soigneusement l'infection par contact.

Or, nous croyons, nous, qu'avant de prendre des mesures aussi draconiennes il faudrait être bien certain de la valeur spécifique du bacille de Koch.

Car n'oublions pas qu'on ne le retrouve pas toujours dans l'expectoration des tuberculeux ; que des bacilles, analogues à celui de Koch et résistant comme lui à la décoloration par les acides, ont été signalés dans des lésions non tuberculeuses, que, d'autre part, il existe des bacilles de Koch non virulents et dépourvus de tout pouvoir infectant, enfin que la tuberculose frappe surtout les classes pauvres.

Nous sommes donc en droit de nous demander si le bacille de Koch est réellement spécifique ou si, comme les autres microbes que nous avons étudiés, c'est un simple saprophyte susceptible, comme eux, de devenir pathogène, suivant le terrain.

Il nous a paru utile de passer rapidement en revue les caractères typiques du bacille de Koch et de voir s'ils résistaient à l'examen des faits.

Nous rappellerons que, parmi ces caractères, les deux principaux sont : la *réaction colorante* et l'*inoculation expérimentale*, le bacille de Koch résiste à la décoloration par les acides, son inoculation produit des tubercules types et des lésions bien connues.

Or, il y a des microorganismes qui produisent des lésions tuberculeuses et cependant ne donnent pas la réaction colorante.

D'autres donnent la réaction colorante du bacille de Koch, mais ne donnent pas toujours des lésions tuberculeuses.

Enfin, le bacille de Koch peut, dans certaines conditions, ne donner ni lésion tuberculeuse, ni réaction colorante, après les avoir présentées toutes deux.

Nous aurons donc à considérer trois ordres de faits :

I. — *Les pseudo-tuberculoses* (mauvaise dénomination).

II. — *Les bacilles acido-résistants.*

III. — *Le bacille de Koch saprophyte.*

I. — LES PSEUDO-TUBERCULOSES

Le tubercule, en temps que lésion anatomique, n'est pas le résultat de l'infection de l'organisme par le bacille de Koch, mais seulement la réaction de l'organisme contre certaines irritations.

D'assez nombreuses affections à tubercules ne sont nullement sous la dépendance de ce bacille, on les a désignées sous le nom de pseudo-tuberculoses.

C'est là un mauvais terme, comme le fait remarquer Ar-

LOING. Il faut conserver le nom de pseudo-tuberculoses, aux lésions tuberculeuses édifiées autour de corps inertes et par conséquent *incapables de se reproduire en série*. Toute lésion qui, inoculée, reproduit une lésion tuberculeuse, doit appartenir au groupe des *véritables* tuberculoses. C'est pour ne pas créer de confusions et pour la commodité de la description que nous nous conformons à l'usage qui, réservant le mot de tuberculose à la bacillose de Koch, englobe sous le nom de pseudo-tuberculose tous les cas où des tubercules ont été engendrés par d'autres microbes, des champignons ou des corps inertes (1). Il y a là plus qu'une question de définition. La tuberculose du bacille de Koch est la plus fréquente, mais n'est qu'une variété de la tuberculose vraie.

MALASSEZ et VIGNAL, en 1883, découvrirent la zooglée tuberculeuse par l'inoculation d'un nodule tuberculeux sous-cutané d'un enfant mort de méningite tuberculeuse. Après quelques passages, le bacille de Koch apparut dans les lésions expérimentales. Ce qui fait qu'il subsiste un doute sur l'origine humaine de la zooglée.

HAYEM signala des cas de tuberculose humaine typiques, dans lesquels le bacille de Koch était introuvable. KOUSKOW, puis CHARRIN, notèrent des cas semblables. Jules COURMONT, au Congrès de 1893, apporte deux cas analogues; il n'a pas réussi à isoler le microbe producteur.

Paul COURMONT (de Lyon) a relaté, en 1898, un cas de tuberculose humaine atypique. L'intervention chirurgicale lui ayant livré le foyer de la lésion, il a pu l'étudier, dit-il, longuement et minutieusement. L'inoculation au cobaye en séries successives lui permit d'isoler un microorganisme spécial « dont les cultures pures sont capables de reproduire à volonté les différentes formes de tubercules déjà observées

(1) P. COURMONT. *Archives méd. exp.* 1898.

dans les séries obtenues directement au moyen de la lésion humaine.

Nous avons donc pu étudier parallèlement : la lésion tuberculeuse humaine, les lésions par elle produites sur l'animal, le streptobacille producteur de celles-ci et enfin les formes de tuberculose expérimentale que donne l'inoculation des cultures pures.

Notre observation est, croyons-nous, la première qui soit complète et à l'abri de toute critique, au point de vue de l'existence d'une tuberculose *humaine* due à un microbe tout différent de celui de Koch.

Ce microbe ne prend pas le Gram et est décoloré par les procédés employés pour le bacille de Koch. Sa forme est celle d'un bacille trapu, immobile, en chaînettes. Dans les vieilles cultures, les bacilles sont plus ou moins longs et grêles et présentent des points de condensation protoplasmique. Il y a souvent une vacuole centrale comme pour le coli. Il peut aussi prendre la forme de coccus. Dans le pus des fusées purulentes, ce sont de gros bacilles courts, isolés. Voici le résumé des résultats de l'inoculation au cobaye et au lapin.

« *Chez le cobaye*, l'inoculation a presque toujours reproduit des tubercules. Dans quelques cas rares, les animaux sont morts rapidement sans lésions apparentes. La durée de survie a toujours été très variable. Avec les passages en série de la lésion humaine, nous avons obtenu la mort en un temps variant de deux mois et plus à un mois et même quelques jours. Avec les cultures, nous avons eu ordinairement une évolution des lésions en quelques jours, lorsque les doses étaient massives et les cultures jeunes, en un ou deux mois avec des cultures âgées.

De même le liquide hémorragique humain a donné chez le cobaye une tuberculose discrète et chronique lorsque le

vieillissement (sept mois) avait atténué l'agent pathogène.

Au point d'inoculation, on a toujours une grosse tuméfaction, le plus souvent sans abcès; au bout de quelques jours, celle-ci se résout; dans quelques cas, chancre local. Dans un seul cas (obs. XVI), nous avons observé une suppuration abondante.

L'atteinte des ganglions se fait rapidement, plus rapidement qu'avec la tuberculose de Koch (6 jours, exp. I; 4 jours, exp. VII, avec la lésion humaine; 5 jours, exp. XVII, avec une culture pure). La marche de l'infection se fait par le système lymphatique avec la régularité habituelle. Cependant, par les inoculations de culture, l'invasion ganglionnaire est plus passagère. Nous avons constaté parfois la rétrocession de ganglions inguinaux manifestement hypertrophiés pendant quelques jours. Le plus souvent, à l'autopsie, les ganglions sont petits et durs (voir exp. XVII). Avec l'inoculation directe de la lésion humaine, nous avons eu, mais plus rarement, la même évolution de l'infection lymphatique aboutissant à la régression de l'hypertrophie ganglionnaire (voir exp. I). Réciproquement, avec l'inoculation de cultures, nous avons eu parfois d'énormes adénites (voir exp. XVII et XIX).

L'envahissement des autres organes ne présente rien de particulier: viscères abdominaux d'abord, poumons ensuite. La rate est tantôt très hypertrophiée, rouge violet, friable, avec des tubercules peu visibles (exp. I avec inoculation de lésion humaine, exp. XVII avec inoculation de culture pure), tantôt petite, à peine modifiée, avec quelques tubercules (exp. VII).

De même, pour le foie, les lésions sont variables : petites granulations, gros tubercules arrondis ou infiltrés, jaunes ou verdâtres.

Les poumons nous ont présenté tantôt une forme de tuber-

culose discrète (exp. III, inoculation en série de la lésion humaine; exp. XII, inoculation de culture pure) sous forme de tubercules crus, isolés et rares, tantôt une forme confluente, la plus fréquente. Dans certains cas, nous avons constaté un envahissement massif de toute une partie du poumon, formant un bloc grisâtre dur (exp. V et VI).

Parfois le poumon est indemne (exp. VII, VIII, IX, X, où l'inoculation fut faite avec le liquide hémorragique humain vieilli, et exp. XI, XIII, etc., avec inoculation de doses massives de culture pure). Avec les cultures, ce sont les doses faibles et les cultures âgées qui donnent le mieux la forme pulmonaire (exp. XII, XVIII).

Un fait très intéressant est la *production fréquente de lésions des séreuses* par inoculation sous-cutanée soit des tubercules d'origine humaine, soit de la culture pure. Nous avons ainsi obtenu: 4 fois de l'ascite (exp. II, IV, VI et XIX), 2 fois de la pleurésie (séreuse dans l'exp. V, hémorragique dans l'expérience VI).

Chez le lapin, les tubercules pulmonaires sont rares et discrets; il n'y a pas de lésions des séreuses.

On rencontre difficilement ce streptobacille dans l'organisme tuberculisé. Il en est de même des animaux injectés par les cultures pures. Il n'était pas dans le sang et semblait se cantonner au tubercule. Les tubercules pulmonaires présentaient une similitude frappante avec ceux du bacille de Koch.

Infiltration de cellules embryonnaires, diffuse en certains points, groupée concentriquement en d'autres points, formant alors des nodules caractéristiques, bien limités, mais sans cellule géante, ni caséification, ou bien enveloppant sans contours bien définis les vaisseaux et les fines bronches, tel est le schéma des lésions observées.

Cette description correspond absolument à celle des tuber-

cules du poumon, obtenus expérimentalement chez le cobaye par inoculation du bacille de Koch. Nous renvoyons à notre prochain mémoire l'étude complète de ces lésions.

De même que dans les coupes des tubercules de la synoviale humaine, nous avons recherché le bacille de Koch dans les coupes de poumons tuberculeux des derniers animaux inoculés en série pour nous mettre à l'abri d'une cause d'erreur possible par inoculation accidentelle du bacille de Koch au cours de nos expériences. Ces recherches, absolument négatives, sont venues constituer une dernière confirmation de nos résultats.

L'auteur conclut ainsi :

« Nous avons rencontré chez l'homme un cas de tuberculose typique au point de vue anatomo-pathologique (tubercules synoviaux avec cellules géantes), atypique au point de vue clinique. Nous n'avons pu déceler le bacille de Koch ni dans les lésions humaines, ni dans les lésions expérimentales produites par elles. De ces lésions expérimentales produites en série chez le cobaye par inoculation de la lésion humaine, nous avons isolé un streptobacille sans rapport avec le bacille de Koch. L'inoculation des cultures de ce microbe reproduit chez le cobaye et le lapin des lésions tuberculeuses. Ce streptobacille ne se retrouve pas dans le sang des animaux inoculés par voie sous-cutanée ; on peut le déceler par cultures ou par examen microscopique dans les tubercules viscéraux. Il s'agit d'une *nouvelle forme de tuberculose humaine streptobacillaire.* »

Ajoutons que Charrin et Roger ont rencontré une pseudo-tuberculose sur un cobaye mort spontanément.

Le foie et la rate étaient remplis de granulations miliaires dues à un petit bacille mobile qui n'était pas le bacille de Koch. La maladie était inoculable en série.

J. Courmont a rencontré dans les tubercules pleuraux

d'une vache paraissant atteinte de tuberculose ordinaire, une bactérie très différente du bacille tuberculeux de Koch, dont les caractères rappelaient plutôt le coli, reproduisant par inoculation au cobaye des tubercules semblables à ceux de la tuberculose proprement dite.

Cazal et Vaillard, Legrain ont fait des constatations semblables avec un bacille liquéfiant la gélatine.

Il reste, de toutes ces recherches, un point bien acquis :

Le bacille de Koch n'est pas seul à produire des lésions tuberculeuses.

II. — LES BACILLES ACIDO-RÉSISTANTS.

Ce sont ceux qui, comme le bacille de Koch, ont la propriété de rester colorés par le Ziehl, même après l'action des acides forts.

Si le bacille tuberculeux en reste le type, on s'aperçoit cependant que bien d'autres bactéries partagent avec lui cette propriété.

Sans parler du bacille de la lèpre, de celui du smegma (Alvarez et Tavel), de celui de Lutsgarten, de Gottstein, le nombre des bacilles résistant aux acides s'est considérablement accru. On en a rencontré dans le lait, le beurre, le fromage, sur les plantes, dans la poussière, le fumier, chez l'homme sain ou malade, dans la gangrène pulmonaire. Mais si leur pouvoir pathogène est fort variable et les différencie le plus souvent du bacille de Koch, il arrive aussi à un certain nombre d'entre eux d'avoir des propriétés communes avec celui-ci, de donner chez les animaux de véritables tubercules, si bien que se pose la question de la parenté du bacille tuberculeux.

Paul Courmont et Potet ont donné une liste de ces bacilles

acido-résistants. Leur nombre est vraiment considérable dans la nature.

Paul Courmont et Descos ont cultivé ces bacilles en bouillon, non plus en voile, mais en culture d'un trouble homogène. « Ceci avait un double but : comparer ces cultures homogènes de bacilles acido-résistants aux cultures analogues du bacille de la tuberculose humaine, et chercher leur agglutination par les sérums spécifiques ou autres. » Ces auteurs se sont servis du procédé d'Arloing, l'agitation journalière et fréquente des bouillons.

Les cultures bien homogènes de bacilles acido-résistants montrèrent un trouble uniforme avec des ondes à l'agitation comme les bacilles d'Eberth, coli ou de Koch en cultures analogues. Ces bacilles étaient mobiles, comme l'est le bacille de Koch en cultures homogènes.

Paul Courmont et Potet ont démontré le polymorphisme considérable de ces bactéries. Ils ont trouvé que vitalité, pouvoir chromogène, aspect extérieur des cultures, tout cela peut se modifier soit spontanément, soit au gré de l'opérateur. Il se peut qu'ils appartiennent tous à une même espèce et les auteurs restent « troublés », car, disent-ils, le bacille de Koch paraissait, il y a quelques années, pourvu de caractères bien nets, bien définis, et bien éloigné de tous ces acido-résistants qui poussent vite, sur tous les milieux, entre des limites de température très éloignées, qui ont un remarquable pouvoir chromogène.

Et ils concluent en disant que si les bacilles acido-résistants étudiés ici diffèrent du bacille de Koch par un grand nombre de leurs caractères, il n'est peut-être pas un seul de ces caractères distinctifs qui soit absolu et invariable.

« On a invoqué la plus grande résistance du bacille de Koch à la décoloration par les acides ; mais il ne faut pas oublier que celui-ci peut perdre (en cultures homogènes) ce

caractère primordial et devenir le moins résistant de la série.

On a insisté sur la vitalité des autres acido-résistants, leur rapidité de développement, leur accoutumance à tous les milieux et à des températures peu élevées ; mais actuellement nous savons augmenter à un degré extraordinaire la vitalité du bacille de Koch sur des milieux non spéciaux et le faire végéter à basses températures (cultures liquides homogènes).

On a montré les différences de formes entre le bacille de Koch et les autres acido-résistants ; mais ce sont là des caractères d'une importance relative vis-à-vis des ressemblances ; on peut d'ailleurs modifier la morphologie du bacille tuberculeux et d'autre part celle des bacilles acido-résistants, de telle sorte que, dans des lésions, par exemple, ces derniers ne puissent se différencier du premier.

On a beaucoup appuyé sur les caractères macroscopiques des cultures. Mais on peut obtenir des cultures de bacilles acido-résistants qui, par leur lenteur, leur aspect extérieur sec et plissé, présentent tous les caractères de celles du bacille de Koch; tandis que réciproquement on arrive à faire végéter celui-ci (en partant des cultures liquides homogènes) en cultures plates, grasses, vernissées et même chromogènes, simulant à s'y méprendre le plus typique des bacilles du beurre.

Enfin, restait la propriété essentielle du bacille de Koch, le pouvoir tuberculigène. Mais nous avons vu qu'un grand nombre des bacilles étudiés ici peuvent également, dans certaines conditions, créer des tubercules histologiques typiques, et des lésions telles que l'examen macroscopique et microscopique ne saurait que difficilement les différencier des lésions de la tuberculose. Et réciproquement on peut dépouiller le bacille de Koch d'origine humaine la plus authentique de presque toute sa virulence et ne lui laisser que la propriété de faire sur le cobaye de simples abcès locaux comme le plus inoffensif des bacilles du beurre.

On voit que ces caractères distinctifs, qui paraissaient si tranchés, s'estompent peu à peu, et s'effaceront peut-être, à mesure que l'on apprendra à mieux connaître chez le bacille de Koch des adaptations et une faculté d'accoutumance qui eussent paru invraisemblables, il y a quelques années seulement.

En un mot, toutes ces différences ne paraissent que quantitatives et non qualitatives, et il semble bien qu'on puisse donner au bacille de Koch presque tous les caractères d'un bacille du beurre et, à quelques-uns de ceux-ci, presque tous les attributs du bacille tuberculeux.

Faut-il pousser ces analogies plus loin, essayer de résoudre la question du saprophytisme du bacille de Koch et se demander si des conditions inconnues ne peuvent transformer définitivement en bacille de Koch redoutable le bacille acido-résistant qui végète désarmé dans le lait ou les poussières?

C'est là un problème théorique non résolu à l'heure actuelle.

Il reste le point de vue pratique pour la bactériologie comme pour la médecine et l'hygiène. Et, bien que nous ne voyions aucun caractère différentiel décisif permettant d'éloigner définitivement le bacille de Koch des autres bacilles acido-résistants, il reste toute une série de différences dont l'importance demeure grande pour la pratique.

A part les propriétés diverses dont nous avons posé la valeur différentielle, qui sont d'une importance secondaire pour nous (vitalité, morphologie, pouvoir chromogène, cultures, agglutination, etc.), il reste surtout un caractère de toute valeur, grâce auquel le bacille de Koch conserve son individualité redoutable : c'est son pouvoir pathogène. Sans doute beaucoup de bacilles acido-résistants sont tuberculigènes ; mais aucun jusqu'ici n'a paru posséder la faculté de créer une maladie à extension progressive, de généralisation,

et surtout une tuberculose réinoculable en série. Il semble que les bacilles du beurre ou des graminées, même les plus pathogènes, créent des lésions au point où ils sont directement portés, causant des lésions graves et souvent mortelles, mais sans cette extension progressive de la tuberculose vraie.

Enfin, leur virulence ne paraît guère jusqu'ici s'être exercée sur l'homme, et, comme dit Moeller, c'est « l'effet pathologique spécial sur l'organisme humain, son importance étiologique dans la tuberculose, qui assurent au bacille de Koch une place bien à part parmi les bacilles acido-résistants ».

En effet, leur rôle pathogène pour l'homme ne semble pas démontré à l'heure actuelle. Sans doute on a trouvé dans les sécrétions naturelles de l'homme (mucus, salive, smegma, etc.) et même dans des lésions pathologiques (bronchites, gangrène pulmonaire) des bacilles acido-résistants dont plusieurs se rapprochent par la plupart de leurs caractères des bacilles de la nature. C'est ainsi que le bacille isolé par Rabinowitsch dans un cas de gangrène pulmonaire est rapproché par cet auteur des différents bacilles du beurre. Malgré leur analogie, nous n'avons pas voulu aborder dans cet article l'étude de ces bacilles probablement saprophytes trouvés chez l'homme. Leur origine est peut-être dans les poussières, dans la terre, et, comme le dit Herr, la nature est le grand réceptacle d'où sortent et où retournent tous ces saprophytes.

Nous ne sommes pas autorisés jusqu'ici à considérer ces bacilles comme des hôtes dangereux, et la seule conclusion pratique à tirer de leur étude est celle de les distinguer dans leur habitat du vrai bacille tuberculeux.

Cependant, un dernier doute vient à l'esprit et l'on ne peut s'empêcher de craindre que, dans leur cycle à travers la nature, le corps des animaux et de l'homme, ces hôtes inoffensifs, mais si proches parents du bacille de Koch, ne puis-

sent se transformer en des agents virulents et naturellement tuberculigènes.

La preuve n'en est pas faite, mais la preuve du contraire est également à faire.

En pratique, on différenciera assez facilement ces bacilles de celui de la tuberculose dans ses formes classiques (morphologie, vitalité, conditions de développement, pouvoir pathogène).

Mais au point de vue théorique, aucun de ces caractères n'a une valeur absolue. L'aspect peut être identique, certains bacilles du beurre ou des graminées peuvent produire des lésions tuberculeuses et réciproquement on peut obtenir en série des cultures de bacilles de Koch dont la virulence est assez atténuée pour ne pas produire plus de lésions que les saprophytes. Nous arrivons ainsi à la question du saprophytisme du bacille de Koch.

III. — LE BACILLE DE KOCH SAPROPHYTE

Après avoir trouvé des microorganismes autres que le bacille de Koch qui produisaient les lésions de celui-ci et d'autres qui possédaient sa réaction colorante, il restait un dernier terme à trouver : c'était un bacille de Koch ne présentant ni les unes ni les autres.

Le premier, Ferran (de Barcelone) réussit à transformer le bacille de Koch en montrant l'étroite parenté qui l'unissait aux bacilles du genre coli-typhus. Bien qu'accueillie avec scepticisme, dit Auclair, cette découverte introduisait dans les sciences biologiques une notion nouvelle et inattendue : la faculté pour un microbe pathogène aussi différencié que le bacille de la tuberculose de se transformer en un germe dépourvu de ses attributs ordinaires et dénué de virulence. Auclair, en se conformant à la technique de Ferran, a pu repropuire plusieurs fois les faits que celui-ci avait avancés. Il

sema du bacille de Koch sur bouillon de bœuf et de pomme de terre additionné de sel marin, de peptone, de sucre et de glycérine, dans les proportions connues. « Si, prenant un fragment d'une culture pure de tuberculose humaine, on l'écrase contre la paroi interne d'un tube à essai contenant un semblable bouillon stérilisé, qu'on mélange aussi intimement que possible bouillon et bacille, par l'agitation répétée une ou deux fois par jour, et qu'on mette à l'étuve à 38°-40°, voici ce que l'on observe : tout d'abord, et pendant les premiers jours, les modifications subies par le bacille de Koch paraissent sans grande importance. Les microbes ensemencés ne se multiplient pas, les fragments restent durs, résistants. Du huitième au douzième jour, les agrégats des bacilles, qui gardaient dans les cultures une apparence de sécheresse, deviennent plus humides, ils s'étirent, et des parties ensemencées partent des filaments qui strient le bouillon quand on l'agite. Après quelques heures de repos, toutes les parties solides de la culture tombent d'ailleurs au fond du tube, et le bouillon qui surnage reste clair. Si l'expérience a porté sur un certain nombre de tubes, on en voit parmi eux qui gardent indéfiniment ce dernier aspect, d'autres au contraire, vers le vingtième jour, subissent des modifications bien plus profondes. Ce sont ceux-là que l'étude doit retenir, car ils vont devenir l'origine de cultures de bacilles tuberculeux homogènes. Dans ces tubes, le bouillon qui, au repos, était au début tout à fait clair, devient par la suite et peu à peu légèrement louche. Du fait de légères secousses imprimées à ces tubes, des ondes se produisent dans le liquide, donnant lieu à un moirage fort élégant.

La transformation du bacille de Koch en un microbe se développant en culture homogène est désormais un fait accompli, et il suffira d'ensemencer quelques gouttes de cette première culture dans un tube de bouillon analogue, pour voir

se reproduire une culture semblable à la culture d'origine. A cette période toutefois, la vitalité du bacille homogène est encore bien délicate, et il m'est arrivé plusieurs fois d'échouer dans une tentative de réensemencement. Tant que le nouveau microbe n'est pas acclimaté au bouillon de culture par excellence de ses ancêtres, il semble garder une grande fragilité. Mais l'accoutumance définitive une fois faite, les cultures sont faciles à obtenir et cela sur les milieux les plus pauvres en glycérine et en sucre, ou même dépourvus de ces deux substances. »

Les cultures du bacille tuberculeux homogène étaient très différentes des cultures de son ancêtre, le bacille de Koch. Les caractères microscopiques qui les séparent ne sont pas moins tranchés. Ces bacilles sont mobiles et se décolorent tout à fait par l'acide azotique. On peut même saisir sur le fait la transformation en saprophyte.

Dans une même préparation, certains bacilles restent colorés, les autres non; certains sont colorés en rouge, d'autres en violet; bien plus, un même microorganisme peut être coloré en violet d'un côté, en rouge de l'autre.

Le bacille tuberculeux homogène a perdu toute virulence, tout en recélant cependant des produits toxiques. Il est désormais adapté à la vie saprophytique et a perdu la qualité de vivre en parasite.

Il y a mieux. Ferran, en se plaçant dans certaines conditions, l'a vu se transformer en bacille de Koch.

Donc le bacille de Koch peut vivre en saprophyte comme les autres microbes pathogènes, ses associés; il n'aura donc pas plus d'importance qu'eux.

C'était là un point important à élucider quand on veut connaître le rôle exact de chacun. Bien des faits demeurés obscurs s'expliqueront. On comprendra que si le bacille peut être le premier occupant dans l'organisme et même y être seul dans

certains cas, il peut également venir compliquer des infections déjà existantes.

Il résulte de notre étude, et c'est sur quoi nous voulons insister, que, dans les formes aiguës de la tuberculose, on aura en général affaire au bacille de Koch seul. Nous disons « en général », car sans compter les anciennes observations de Ortner attribuant de nombreuses tuberculoses pulmonaires aiguës au *micrococcus pneumoniæ* (qui n'est pas autre chose que l'entérocoque) il y a des faits plus récents de phtisie caséeuse où l'agent spécifique de la tuberculose n'est intervenu que d'une façon secondaire. Nous citerons Sainter, Hutinel, Mosny, Aviragnet, Marfan, Bœmler, Ort (1). Les modifications du parenchyme pneumonique seraient engendrées par d'autres microorganismes et le bacille n'envahirait les zones hépatisées que pour leur faire subir la transformation caséeuse.

La pneumonie caséuse serait une infection mixte.

Quant à la tuberculose pulmonaire chronique, elle est bien et dûment une infection mixte, résultant aussi bien des associés que du bacille de Koch lui-même, qui, seul, ne serait peut-être pas capable de produire de telles lésions.

Galliard rapporte une observation de fièvre hectique jugulée chez une tuberculeuse par l'ablation de l'appendice.

Reste à savoir, dans la tuberculose chronique, lequel, du bacille ou de ses associés les plus fréquents, a commencé l'attaque de l'organisme.

Virchow et ses élèves ont toujours admis l'éventualité d'infections tuberculeuses secondaires de tissus déjà malades. L'état morbide ne devenait *tuberculose* qu'après une infec-

(1) La tuberculose miliaire aiguë, elle-même, pourrait n'être pas due seulement au bacille de Koch. Dans un cas cité par Koch l'on trouva les capillaires du poumon remplis par un amas de microcoques, outre les bacilles tuberculeux très nombreux.

tion secondaire par les bacilles de Koch. Hanseman a étudié la transformation d'ulcères typhiques en ulcérations tuberculeuses sous l'influence des crachats déglutis. Il a montré, de plus, qu'il existait une phtisie ulcéreuse sans bacilles. Dans une gomme syphilitique caséifiée du poumon, il trouva des bacilles de Koch. Enfin il établit que le bacille de Koch pouvait vivre dans l'organisme en simple saprophyte.

Mais si l'on admet le saprophytisme du Koch comme celui des autres pathogènes, que devient *la contagion?*

La contagion, elle existe, certes, et loin de nous la prétention de la nier. Mais nous soutenons qu'il faut des conditions favorables pour qu'elle se produise.

En premier lieu, l'*alcoolisme*, les statistiques donnent jusqu'à 80 0/0 de tuberculeux alcooliques.

Ensuite les *conditions pitoyables d'existence* dans la société actuelle. On sait que la tuberculose frappe presque exclusivement les classes pauvres.

Enfin la *malpropreté*, le *service militaire*. La contagion seule ne peut rien. Comme le dit Leray, la question du terrain est tout. Il meurt à Paris 10 à 12.000 personnes, chaque année, de la tuberculose pulmonaire. Ce sera donc en 5 ans 50.000 tuberculeux. Si l'on admet que chacun contamine seulement une dizaine de personnes, il y aura au bout d'un an 500.000 tuberculeux, au bout de deux ans 5 millions, toute la population y aura passé.

Notre conclusion est que la tuberculose est avant tout une *maladie sociale;* qu'on ne doit pas incriminer le bacille, mais mettre les individus dans de bonnes conditions de défense.

Que la société a tout à gagner en empêchant les individus de devenir tuberculisables, plutôt que de les avoir à sa charge une fois tuberculeux.

Mais ici nous touchons un domaine qui n'est plus médical.

Avant de terminer ce travail nous ne voudrions pas qu'on crût que les contradictions et les erreurs que nous avons pû relever attentent en quoi que ce soit à la méthode scientifique et à l'utilité de la bactériologie.

On nous permettra de citer les belles paroles de G. Roux, auxquelles nous souscrivons de grand cœur :

« Certains, parmi les médecins qui se piquent de microbiophobie et attaquent la nouvelle science avec d'autant plus d'acharnement qu'ils la connaissent moins, triomphent avec éclat des obscurités, des contradictions et, disons le mot, des hécatombes qui, nous le reconnaissons volontiers, ont, depuis quelques années, tendance à remplacer les lumineuses clartés, les unanimes affirmations et les innombrables acquisitions de la première heure ; ils veulent, de tout cela, tirer argument pour nier les conquêtes pastoriennes et prématurément rejeter dans les oubliettes des théories surannées et des doctrines fallacieuses tout un faisceau de faits génialement découverts et patiemment accumulés ; ils n'y réussiront point parce que, si l'on peut fournir d'un *fait* indéniable, palpable en quelque sorte et matériellement subsistant, une explication autre que celle déjà donnée, une interprétation différente de celles auparavant produites, pouvant même parfois leur être diamétralement opposée ; s'il est loisible à l'homme de modifier, en justifiant sa nouvelle manière de voir, une *opinion* quelconque qu'un *fait* lui avait antérieurement suggérée, il ne peut être en son pouvoir de supprimer ou même de changer dans son essence le *fait* lui-même ; celui-ci persiste et persistera envers et malgré tout, il échappe d'absolue façon à la volonté humaine et nul ne peut faire qu'il ne soit pas.

« Aussi, malgré le temps d'arrêt et de tâtonnements que subit depuis quelques années la Science microbique, nonobstant les difficultés que nous sommes les premiers à enregis-

trer et que nous considérons même comme indispensables à la connaissance future de la vérité, des *faits*, tels que ceux consignés dans ces pages, sont comme des moellons indestructibles et tenaces qui attendent inconsciemment, insensibles aux successifs remaniements dont ils sont l'objet, que l'heure vienne où, l'œuvre de l'architecte étant parachevée, enfin les ouvriers de l'avenir les scellent méthodiquement et sans crainte d'erreur, là où leur place à chacun aura à l'avance été définitivement marquée. Ce sont bien cependant les mêmes blocs qui, hier encore, étaient amoncelés sans ordre et disposés au hasard et qu'aujourd'hui voici artistement groupés, constituant par leur ensemble un colossal et superbe édifice!

« Ainsi en adviendra des *matériaux* acquis par la Microbie; ils sont aujourd'hui, plus que jamais peut-être depuis l'origine de cette science, nous ne saurions le cacher, épars çà et là, groupés à l'aventure, à peine rapprochés suivant leurs connexions naturelles, mais ils *sont*, ils témoignent, par leur chaos même de leur indubitable existence; déjà même certains parmi eux ont servi à l'édification de doctrines dont le bien fondé et l'importance n'échappent qu'à ceux qui ne veulent point ouvrir les yeux. Ayons donc la patience d'attendre quelque peu, éloignons de notre esprit le découragement qui naît d'un trop grand scepticisme, et peut-être verrons-nous bientôt luire ce jour où l'*Histoire naturelle des Bactéries pathogènes* justifiera vraiment son titre et fournira au biologiste comme au médecin les notions précises, indiscutables, vraiment scientifiques, qu'elle leur ménage si parcimonieusement à l'heure actuelle! »

CONCLUSIONS

I. — Il n'y a pas de différence entre les microbes pathogènes et les saprophytes.

II. — Dans la tuberculose pulmonaire, le rôle des associés est au moins aussi important que celui du bacille de Koch.

III. — Associés et bacille sont tous des saprophytes susceptibles de devenir pathogènes.

IV. — Les cas de bacillose vraiment pure sont rares.

V. — Les cas de bacillose chronique pure n'existent pas.

VI. — L'entérocoque ou diplostreptocoque est l'associé le plus fréquent du bacille de Koch.

VII. — L'entérocoque est un type primitif, d'où dérivent le pneumocoque et le streptocoque.

VIII. — Les associés peuvent être les premiers occupants tout aussi bien que le Koch.

IX. — La fixité des espèces n'existe pas plus en bactériologie qu'ailleurs.

Vu : *Le Doyen*,
DEBOVE.

Vu : *Le Président de la thèse*,
HAYEM.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
L. LIARD.

BIBLIOGRAPHIE

Achard et Gaillard. — Contributions à l'étude biochimique des genres tétragène et staphylocoque (*Arch. méd. exp.*, XI, 1899, p. 96).

Achard et Renault. — *Société de biologie*, 9 avril 1892.

Arloing. — Leçons sur la tuberculose. 1892.

Arloing et Courmont. — Congrès international de 1900.

Arloing et Nicolas. — Congrès pour l'étude de la tuberculose. 1898.

Arribat. — Des associations microbiennes dans la tuberculose (thèse de Montpellier, 1893).

Artault de Vevey. — Flore et faune des cavernes pulmonaires (*Archives de parasitologie*, 1898).

Auclair. — Les modifications du bacille tuberculeux humain (*Arch. méd. exp.*, n° 4, juillet 1903).

Aviragnet. — De la tuberculose chez les enfants (thèse de Paris, 1892, p. 70).

Babès. — Associations bactériennes et morbides du bacille de Koch (Congrès 1891).

Babès. — Sur les associations microbiennes dans la tuberculose (Congrès pour l'étude de la tuberculose. Paris, 1888).

Babonneix et Armand-Delille. — Diplocoque dans un cas de méningite tuberculeuse (*Soc. de biol.*, 10 mai 1902).

Banti. — Supra 4 nuevo specie di protéi o bacilli capsulati (*La Sperimentale*, 1888).

Baumler. — Ueber eine besondere, durch Aspiration von Cavernen-inhalt hervorgerufene Form acuter Broncho-pneumonie bei Lungen Tuberkulose (*Deutsche med. Wochenschr.*, 1893, p. 1).

Baumler. — Die Influenza Epidemie, 1893-94, in Freiburg (*Münchner med. Wochensch.*, 1894).

Baumgarten. — Referat im Jahresbericht, 1887, S. 399.

Beco. — La flore bactérienne du poumon (*Arch. méd. exp.*, mai 1899).

— Recherches sur l'infection des voies respiratoires du lapin par le staphylocoque doré (*Arch. méd. exp.*, janvier 1901).

Béclère et Lesage. — Diarrhée cholériforme à entérocoque (*Société méd. hôp.*, 21 juillet 1899).

Behring. — Untersuchungergebnisse bettrefend den Streptococcus longus (*Centralbl. für Bakt.*, XII, 1892, p. 192).

Bellei et Boschi. — Valore patogenico del M. tetragenus aureus (*Boll. della scienze méd. di Bologna*, ser. VII, vol. VIII, 1897).

Bensaude. — Thèse de Paris, 1897.

Bezançon. — Manuel de médecine de Debove et Achard, article Streptocoque, t. I, 1895.

Bezançon. — *Soc. méd. hôp.*, 1903.

Bezançon et Griffon. — *Gazette des hôpitaux*, 1898, n° 45, p. 413.

— Milieux de diagnostic et milieux de conservation du pneumocoque (*Société de biologie*, 12 mars 1898).

— Caractères distinctifs entre le méningocoque et le pneumocoque (*Soc. méd. hôp.*, 1887-1898).

— *Société de biologie*, 4 février 1899.

Bezançon, Griffon et Philibert. — *Presse médicale*, 11 février 1903.

Biondi. — Die pathogène Microorganismen der Speichels (*Zeitschr. für Hygiène*, II, p. 194).

Bombicci. — *Rif. méd.* (1892, n° 188, 110, 111).

Bonome. — Ueber die Unterscheidungsmerkmale Zwischen dem Strept. der epidemischen cerebrospinal Meningitis und dem Diplococcus Pneumoniæ (*Centralblatt für Bakteriologie und Parasitenkunde*. Iena, VII, 402, 1898).

Bordone-Uffreduzzi. — Ueber den Proteus capsulatus hominis und ueber eine neue durch nicht erzeugte Infectionskrankeit der Menschen (*Zeitsch. f. Hyg.*, 1888, p. 333).

Bosc. — Broncho-pneumonie à tétragène (*Arch. méd. exp.*, n° 2, mars 1900).

Bosc et Galavielle. — Recherches sur le Micrococcus tetragenes (*Arch. méd. exp.*, XI, 1899, p. 70).

Boutron. — Recherches sur le M. tetragenes septicus et quelques espèces voisines (Thèse de Paris, 1893).

Buchner. — Untersuchungen über den Durchtritt von Infektion serregern durch die intakte Lungenoberfläche (*Arch. für Hygiene*, Bd. VIII, S. 14).

Canestrini. — Alcune notizia intorno al bacillo dell'influenza (*Atti del R. Instituto vereto, di sc. ecc.*, 1892, III).

Canon.— *Deutsch. med. Woch.*, 1892, n° 2.

Carnot et Fournier. — Toxines du pneumocoque (*Arch. méd. exp.*, mai 1900, n° 3).

Castaigne. — Pleurésie purulente et septicémie mortelle, par le tétragène (*Bulletin de la Société anatomique*, mai 1897).

Charrin et Ducamp. — *Revue de médecine*, mars 1893.

Charrin et Netter. — Expériences sur le B. mesentericus (*Société de biologie*, 1897).

Chauffard et Ramond. — Deux cas mortels de septicémie tétragénique (*Archives méd. exp.*, mai 1896).

Chevrey. — Thèse de Paris, 1900.

Claisse. — Thèse de Paris, 1893.

Claude et Bloch. — Méningite cérébro-spinale à méningocoque (*Soc. biol.*, 17 janvier 1903).

Carrière. — Du rôle pathologique du micrococcus tetragenes (*Presse médicale*, 26 oct. 1898).

Colonna d'Istria. — Influence de la grippe sur la tuberculose (Thèse de Paris, 1895).

Cornet. — Ueber Mischinfection der Lungentuberkulose (*Wiener méd. Wochenschr.*, 1892, n°s 19 et 20).

Cornil et Babès. — Les bactéries, 1890.

Courmont (P.). — *Semaine médicale*, 1897. *Société de biologie*, 1897-98.

Courmont (P). — Tuberculose streptobacillaire (*Arch. méd. exp.*, n° 1, 1898).

— *Société de Biologie*, 13 novembre 1897.

Courmont (P.) et Descos. — *Soc. de biol.*, 29 novembre 1902.

— — décembre 1902.

Courmont (P.) et Potet. — *Arch. méd. exp.*, janvier 1903, n° 1.

Cottet et Tissier. — *Soc. de biologie*, 13, 1900, et 627, 1900.

Coyon. — Thèse de Paris, 1900.

Czaplewsi. — Die Untersuchung des Auswurfs auf Tuberkelbacillen (Iéna, 1891).

Delalande. — Thèse de Paris, 1898.

Deléarde. — Broncho-pneumonie à tétragène pur (*Gazette hebdomadaire*, Paris, 8 juillet 1897).

Denys et Martin. — Sur le rapport du pneumobacille de Friedländer, du ferment lactique et de quelques autres organismes avec le b. lactis aerogenes et le b. typhosus (la cellule, tome IX, 1893, p. 261).

Duclaux. — Sur le dosage des alcools et des acides volatils (*Annales de l'Institut Pasteur*, n° 4, 25 avril 1895).

— n° 7, 25 juillet 1895).

Elmassian. — Note sur un bacille des voies respiratoires et ses rapports avec le bacille de Pfeiffer (*Annales de l'Institut Pasteur*, n° 8, 25 avril 1899).

Etienne. — Pneumobacille de Friedländer (*Archives de méd. exp.*, n° 1, janvier 1895).

— Note sur les streptocoques décolorables par le Gram (*Arch. méd. exp.*, 1895).

Etienne et Specker. — *Revue de méd.*, mai 1895.

Feltz. — Contribution à l'étude du proteus vulgaris (*Arch. méd. exp.*, n° 6, novembre 1899).

Ferran. — Aptitudes saprophytes du bacille de la T., ses affinités avec le bacille du Typhus et le coli (*C.-R. Académie des sciences*, 11 octobre 1897).

| Recherches sur la Tuberculose et son bacille (*Revue de méd.*, 10 décembre 1901, p. 1015).

Ferran et Duhourcau. — Modifications du bacille de Koch (*Arch. méd. exp.*, n° 6, novembre 1903).

Fleck. — Zur Histologie der akuten Entzündung (Diss. Bonn, 1886).

Flügge. — Die Microorganismen.

— Congrès de médecine de Berlin, 24-27 mai 1899.

Frankel. — Société de médecine berlinoise, 16 et 23 février 1898.

Frankel et Troje. — Ueber die pneumonische Form der acuten Lungentuberkulose (*Zeitschr. f. klin. Medicin*, 1894. Bd. 24, pp. 30 et 210).

Frankland. — *Journal of chemical Society* (t. LIX, p. 253, 1891).

Friedlander. — Die Mikrokokken der Pneumonie (*Fortschritte der Medicin*, 23 novembre 1883).

Gaillard. — Th. de Paris, 1897.

Galliard. — *Société méd. des hôp.*, 4 mars 1904.

GALVAGNI. — Sulle pulmonite crupale a focolaï disseminati (*Arch. ital di clinica medica,* 1890).

GARNIER. — Pneumonie grippale et phtisie caséeuse (*Arch. méd. exp.*, n° 2, mars 1900).

GAUTIÉ. — Th. de Toulouse, 1899.

GESSARD. — Essai sur la biologie du B. pyocyanique (*Annales de l'Institut Pasteur*, n° 5, 25 mai 1902).

— Variété mélanogène du b. pyocyanique (*Ann. Inst. Pasteur*, n° 11, 25 novembre 1901).

GILBERT. — Coli-bacillose (*Semaine médicale*, 1895, pp. 1-3).

GILBERT et LIPPMANN. — Microbisme salivaire normal (*Soc. biol.*, 27 fév. 1904).

GOUGET. — *Soc. méd. hôp.*, 8 mai 1903.

GRAMMATSCHIKOFF. — Zur Frage über der Bedeutung der Lungen als Eingangspforte für Infections-Krankheiten (*Arbeiter aus dem patholog. Institut zu Tübingen*).

GRANCHER et HUTINEL. — Article *Phtisie* du *Dict. encycl. des scienc. méd.*, 1887.

GRASSBERGER. — Zur Frage der Scheinfädenbildung in Influenzakulturen (*Centralblatt für Bakt.*, XXIII, 1898) (*Zeitschr. f. Hyg.*, 1897).

GRIMBERT. — De l'unification des méthodes de culture en bactériologie (*Archives de parasitologie*, t. I, p. 191, 1898).

— Recherches sur le pneumobacille de Friedlander (1er mémoire) (*Annales de l'Institut Pasteur*), n° 11, novembre 1895.

— Recherches sur le pneumobacille de Friedländer, (2e mémoire) (*Annales de l'Institut Pasteur*, n° 12, décembre 1896).

— Fermentation anaérobie produite par le B. orthobutylicus (*Annales de l'Institut Pasteur*, VII, p. 353).

GRIMBERT (L.) et LEGROS (G.). — De l'identité du bacille lactique aérogène et du pneumobacille de Friedländer (*Annales de l'Institut Pasteur*, n° 7, juillet 1900).

GROSS. — Sur deux cas de pleurésie purulente à staphylocoques dorés purs (*Gazette hebdom. de méd. et chir.*, 11 décembre 1898).

HANSEMANN. — *Société de médecine berlinoise*, 16 et 23 février 1898.

Hildebrandt. — Expérimentelle Untersuchungen über das Eindringen pathogener Microorganismen, von der Luftmegen (*Ziegler's Beiträge*, Bd II, page 43).

Hobbs et Lafolie. — Rôle du B. subtilis associé (*Congrès international*, 9 août 1900).

Hudelo et Dehérain. — Nouveaux cas de septicémie entérococcique.

Hulot et Rosenthal. — Entérococcie généralisée (*Presse médicale*, 6 novembre 1901).

— (*Gaz. des hôpit.*, 22 mars 1904).

Jacobson. — Essai sur l'action pathogène du bacille de Pfeiffer chez les animaux (*Arch. méd. exp.*, juillet 1901).

Jakowski. — Ueber die sogenannten Mischinfectionen der Phtisiker ; Untersuchung des Blutes der Phtisiker in der hektischen Periode (*Centralbl. f. Bakteriol.*, 1893, Bd. 14, p. 762).

Jehle. — Société império-royale des médecins de Vienne, 4 février 1899.

Josserand et Bonnet. — *Arch. méd. exp.*, t. XI, p. 570.

Jouhaud. — Caractères biologiques de l'Entérocoque (thèse de Paris, 1903).

Jousset. — Les septicémies tuberculeuses (*Soc. méd. hôp.*, 8 mai 1903).

— *Semaine méd.*, 21 janvier 1903.

Kitasato. — Cultures pures de bacilles tuberculeux et d'autres bactéries dans les crachats (*Zeitschrift für Hygiene*, XI-3, 1892).

Koch. — Die Ætiologie der Tuberkulose (*Mitheil a. d. Kais. Gesundheitsamte*, 1884. Bd. 2, p. 33).

Krogius. — *Archives de méd. expér.*, janvier 1892.

Kruse. — Allgemeine Biologie in die Mikroorganismen von Flügge, S. 320-321.

— Zur Ætiologie und Diagnose der Influenza (*Deutsch. méd. Woch.*, 1894, n° 24).

Laehr. — Ueber den Untergang des Staphylococcus pyogenes aureus in den durch ihn hervorgerufenen Entzundungs Processen der Lunge (Diss. Bonn, 1887).

Legros. — Monographie des streptocoques (Thèse de Paris, 1902).

Lemoine. — *Soc. de biol.*, 46, 1898.

Lesage. — Contribution à l'étude du B. coli commune (*Soc. biol.*, 1892).

LEMOINE. — Variabilité dans la forme et les caractères de culture du streptocoque (*Arch. méd. expér.*, 1896).

LERAY. — *Médecine moderne*, nos 45 et 46.

LEREBOULLET. — Enterocoque dans un cas de cirrhose hypertrophyque (*Société de biologie*, 18 juin 1899).

LEROUX et LORRAIN. — Fièvre typhoïde et diplococcie (*Arch. méd. expér.*, n° 5, septembre 1903).

LEROY DES BARRES et WEINBERG. — *Arch. de méd. expér.*, 1899.

LETULLE et LEMIERRE. — *Société médicale des hôpitaux*, décembre 1903.

LEYDEN. — *Deutsche med. Wochenschrift*, 1893, p. 899.

LINGELSHEIM. — Eigenschaften verschiedener Streptokokken (*Zeitschr. für Hygiène*, X, 1892, p. 331).

LIPPMANN. — Le Pneumocoque (*Actualités médicales*).

LUBARSCH. — Ergebnisse der allgem. Path. und pathol. Anatomie. Bd I, page 229.

MACAIGNE. — Le Bacterium coli commune. Th. de Paris, 1892.

MACÉ. — Traité pratique de bactériologie, *5e Edition*, 1904.

MALVOZ. — Congrès de Montpellier (13 avril 1898).

MANGIN-BOCQUET. — De la fièvre dans la tuberculose et principalement de la fièvre hectique (Thèse de Paris, 1896).

MARAGLIANO. — Klinische Formen der Lungentuberkulose (*Berlin. klin. Wochenschs.*, 1892, p. 268).

MARFAN. — Article « phtisie pulmonaire » *in* Traité de médecine CHARCOT, BOUCHARD et BRISSAUD, t. IV, 1893, p. 748. — Article « bronchite », ibid.

MARMOREK. — Le streptocoque et le sérum antistreptococcique, (*Ann. de l'Institut Pasteur*, IV, 1895, p. 593).

— Sur le streptocoque (*Soc. biol.*, 123, 1895).

— La toxine streptococcique (*Société de biologie*, 1096, 1898).

— L'unité des streptocoques pathogènes pour l'homme (*Annales de l'Institut Pasteur*, n° 3, mars 1902).

— Le streptocoque et le sérum antistreptococcique (*Ann. de l'Institut Pasteur*, juillet 1895, n° 7).

MÉNÉTRIER. — Laryngite aiguë phlegmoneuse à entérocoques (*Soc. méd. hôpitaux*, 12 juillet 1901).

MEUNIER. — *Archives générales de médecine* (février-mars 1897). *Société de biologie* (16 juin 1898).

Mosny. — Association du pneumocoque avec le staphylocoque doré (*Société de biologie*, 29 décembre 1894).
— Etude sur la broncho-pneumonie (Thèse de Paris, 1891).
— Sur la culture du pneumocoque (*Soc. biol.*, 21 septembre 1895).
Netter. — Etude sur les broncho-pneumonies (*Arch. méd. expér.* 1892.
— *Soc. médicale hôpit.*, 1897.
— *Soc. méd. hôpitaux*, 7 avril 1899.
— Présence du bacille encapsulé dans 2 pleurésies. (*Soc. méd. hôpitaux*, 30 mai 1890).
— Traité de Charcot-Bouchard-Brissaud, t. IV.
— Revue critique du pneumocoque. (*Arch. méd. expér.*, 1890).
— *Soc. de biologie*, 14, 1899.
Nicolle et Hébert. — *Annales de l'Institut Pasteur*, t. XI, p. 67, 1897.
Nobécourt. — Thèse de Paris, 1899 (*Semaine méd.*, 99, n° 22, p. 169).
— *Journal de physiologie*, 1900.
Ortner. — Die Lungentuberkulose als Mischinfection (Vienne et Leipzig, Braumüller, 1893).
Pane. — Un cas de septicémie due au microcoque tétragenes (*Riv. clinica e térap.*, mai 1898, p. 236).
Petruschky. — Tuberkulose und Septicämie (*Deutsch med. Wochenschrift*, 1893, p. 317).
— Untersuchungen über Infection mit pygenen kokken (*Zeitschr. f. Hyg. und Infectionskrankh.* 1894, Bd. 17, p. 59).
Pfeiffer. — Die Ætiologie der Influenza (*Zeitschr. für Hygiene*, XIII, 1893, p. 357).
— Vorlaüfige Mittheilungen ueber den Erreger der Influenza (*Deutsch. med. Woch.* 1892, n° 2).
Pfeiffer et Beck. — *Deutsch. med. Woch*, 1892, n° 21, et 1893, n° 34.
Pfühl. — Beitrag zur Ætiologie der Influenza (*Centralblatt für Bakt.*, 1892, n° 13.
Pielicke. — Bacteriologische Untersuchungen in der Influenza Epidemie, 1894-1894 (*Berliner klin. Wochenschrift*).
Proca. — Société des sciences médicales de Bucarest. Rapport général sur l'hygiène de la capitale (1899).
Ramond et Ravaut. — *Arch. méd. exp.*, n° 4, juillet 1899.

Ramond et Ravaud. — Les bacilles pseudo-tuberculeux (*Progrès médical*, décembre 1900, p. 429).

Rendu. — *Soc. méd. des hôpitaux*, 7 avril 1899.

Rodet. — De la variabilité dans les microbes, au point de vue morphologique et hygiénique. Paris, 1894.

Rodet et Courmont. — *Revue de médecine*, XIII, 1893, p. 84.

Roger. — Effet des associations microbiennes (*Soc. de biologie*, 19 janvier 1889).

— Le streptocoque (*Soc. biol.*, 26 février et 30 mars 1895).

Rosenthal (G.). — Recherches bactériologiques et cliniques sur quelques cas de broncho-pneumonie aiguë (Thèse de Paris, 1900).

— La broncho-pneumonie pseudo-lobaire continue (*Revue de médecine*, 10 juin 1902).

— Nouveaux cas de broncho-pneumonie continue (*Revue de médecine*, 10 mai 1903).

— Sur le saprophytisme du cocco-bacille de Pfeiffer ou cocco-bacille hémophile (*Soc. biol.*, 28 nov. 1903).

— Non spécificité grippale du bacille de Pfeiffer (*Presse médicale*, 1er mai 1901).

— Symbiose satellitique du streptobacille fusiforme anaérobie (*Soc. de biol.*, 15 mars 1902).

Rosenthal et Chazarain (P.). Effets cachectisants des toxines de l'entérocoque (*Bulletin Soc. biologie*, n° 20, 4 juin 1904).

Roux (G.). — Les microbes pathogènes (Traité de path. gén. de Bouchard, 1896, p. 542).

Sappington. — *New-York med. Journ*, 2 avril 1904.

Sewer-Sterling. — Septicémie due à un nouveau tétragène trouvé dans le sang et l'urine (*Central. f. Bakter.*, XIX, n° 4 et 5).

Sicard. — *Soc. méd. des hôp.*, 22 avril 1904.

Spengler. — *Zeitschrift f. Hygiene und Infectionskr.*, XVIII, 2, 1895.

Spillmann. — 4e Congrès de médecine interne. Montpellier, 13 avril 1898.

Straus. — Tuberculose et infections secondaires (*Semaine médicale*, 1894, p. 253).

— La tuberculose et son bacille.

Strumpell. — Ueber das Fieber bei der Lungentuberkulose und seine prognostische Bedeutung (*Münchner med. Wochenschr.* 1892, p. 890).

TAVEL et KRUMBEIN. — *Annales suisses des sciences médicales*, 1894-1895.

TEISSIER. — Contribution à l'étude du tétragène. (*Arch. méd. expér.*, 1896, p. 14).

TERRE. — Thèse de Lyon, 1902.

THIERCELIN. — Sur un diplocoque de l'intestin susceptible de devenir pathogène (*Société de biologie*, 15 avril 1899).

— Morphologie et mode de reproduction de l'entérocoque (*Soc. de biol.*, 24 juin 1899).

— Du diplocoque intestinal ou entérocoque. (*Bull. de la Soc. de Pédiatrie*, Paris, novembre 1899).

— Procédés faciles pour isoler l'entérocoque des selles normales; filtration des selles; culture préalable en anaérobie (*Soc. de biologie*, 26 juillet 1902).

— Formes d'involution de l'entérocoque, entérobactérie (*Soc. de biol.*, 10 janvier 1903).

— article « Athrepsie ». Traité des maladies de l'enfance de GRANCHER et COMBY (nouvelle édition).

THIERCELIN et JOUHAUD. — Deux modes de reproduction de l'entérocoque (*Soc. de biol.*, 30 mai 1903).

— Discipline des variations de forme de l'entérocoque (*Soc. de biol.*, 6 juin 1903).

— Infection expérimentale par l'entérocoque. (*Société de biol.*, 20 juin 1903).

TRASTOUR. — L'entérocoque agent pathogène (Thèse de Paris, 1904).

TRIBOULET. — Le diplostreptocoque du rhumatisme. (*Gazette des hôpitaux*, décembre 1902, avril 1903).

TSCHISTOWITSCH. — Tuberculose nach aussen durchbrochene Caverne. Bacteriolisch., Untersuchung des aus dem Fistelgange ausfliesenden Eiters (*Berl. klin. Wochenschr.*, 1892, pp. 476 et 512).

VEILLON. — Thèse de Paris, 1897.

VERNEUIL. — Maladies infectieuses et tuberculose (Congrès pour l'étude de la tuberculose, 1893).

VIGNAL. *Archives de physiologie*, 1886, t. I; 1887, t. II.

VINCENT. — Etude sur les résultats de l'association du streptocoque et du bacille typhique (*Annales de l'Institut Pasteur*, VII, 1893, p. 141).

VINCENZI. — Di un nuovo tetrageno patogeno (t. citreo) (*Riforma medica,* 1897, n° 189).

VOGES. — *Berliner klin. Wochenschrift*, 1894.

WASSERMANN. — Remarques sur la dernière épidémie de grippe (*Deutsche méd. Wochensch.*, 12 juillet 1900).

WATSON-CHEYNE. — On the relation of micro-organisme to tuberculosis (*The Practionner*, avril 1883).

WEICHSELBAUM — Beitrage z. Ætiologie u. pathologischen Anatomie des Endocardites (obs. n. XXIX, in *Beitrage z. Path. Anat. u. z. Allgem. Path.*, 1889, t. IV, p. 197).

WIDAL. — 4e Congrès de médecine interne. Montpellier, 13 avril 1898.

— *Société méd. hôp.*, 8 mai 1903.

— Recherche du pneumocoque dans le sang des pneumoniques (*Société méd. hôp.*, 3 avril 1903).

WIDAL et BEZANÇON. — Diagnostic de maladies infectieuses par les méthodes de laboratoire.(Traité de Path. générale de BOUCHARD, 1903, tome VI.)

WIDAL et BEZANÇON. — Etudes des diverses variétés de streptocoques (*Arch. méd. expér.*, mai 1896).

WIDAL et NOBÉCOURT. — Séro-réaction des para-colibacilles. (*Semaine médicale*, 4 août 1897, p. 285).

WILDE MAX. — Ueber den Bacillus Pneumoniae Friedlaender's und Verwandte Bakterien (*Centralblatt. f. Bakt.*, t. XX, p. 681, 1896).

ZENONI. — Ueber die Frage der Homologie der Streptokokken (*Centralbl. für Bakt.*, XXI, 1897, p. 10).

ZIEGLER. — Lehrbuch der pathol. Anat. 1892.

TABLE DES MATIÈRES

INTRODUCTION 7

I. — État de la question 9

1. — Les Associations en général 12

2. — Les Associations microbiennes dans la tuberculose pulmonaire 17

II. — Étude des microorganismes rencontrés le plus fréquemment 33

CHAPITRE PREMIER. — **Les bacilles liquéfiants** 33

CHAPITRE II. — **Le cocco-bacille de Pfeiffer** 44

CHAPITRE III. — **Le coli-bacille** 61

CHAPITRE IV. — **Le diplostreptocoque** 66

1. — Le Pneumocoque 66

I. — Caractères classiques 66

II. — Milieux spéciaux 69

III. — Inoculations expérimentales 70

IV. — Toxines du pneumocoque 72

V. — Rôle étiologique 75

2. — Les Streptocoques 76

I. — Caractères classiques 76

II. — Toxines 79

III. — Inoculations expérimentales 80

IV. — Rôle pathologique 80

V. — Différentes variétés de streptocoques 81

VI. — Unité des streptocoques 85

3. — L'Entérocoque de Thiercelin 91

4. — Classification 128

CHAPITRE V. — **Le pneumobacille de Friedlander et le bacille lactique aérogène** 166

Chapitre VI. — **Les Genres Staphylocoque et Tétragène**..... 187
1. — Les genres Staphylocoque (Staphylococcus pyogenes aureus. — Staphylococcus pyogenes albus. — Staphylococcus citreus de Passet)..... 187
2. — Le Tétragène..... 192

Chapitre VII. — **Le transformisme en bactériologie**..... 201

III. — Recherches personnelles..... 204

Chapitre premier. — **Technique employée**..... 204

Chapitre II. — **Observations**..... 211
Observation I..... 211
Observation II..... 212
Observation III..... 212
Observation IV..... 213
Observation V..... 220
Observation VI..... 221
Observation VII..... 222
Observation VIII..... 222
Observation IX..... 225
Observation X..... 225
Observation XI..... 226
Observation XII..... 226
Observation XIII..... 227
Observation XIV..... 228

IV. — Le bacille de Koch et ses associés..... 229
1. — Les Pseudo-tuberculoses..... 232
2. — Les Bacilles acido-résistants..... 238
3. — Le Bacille de Koch saprophyte..... 243

Conclusions..... 250

Bibliographie..... 251

Poitiers. — Imprimerie Blais et Roy, 7, rue Victor Hugo, 7.